

TESIS DE DOCTORADO

**APORTE ENTERAL DE PROTEÍNAS  
EN EL RECIÉN NACIDO  
PRETÉRMINO. INFLUENCIA EN EL  
PERFIL DE AMINOÁCIDOS Y  
CRECIMIENTO**

María Suárez Albo

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2019



## DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

**Aporte enteral de proteínas en el recién nacido pretérmino.**

**Influencia en el perfil de aminoácidos y crecimiento**

Dña. María Suárez Albo

*Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:*

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
- 2) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- 4) Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

*En Santiago de Compostela, 27 de Junio de 2019*

Fdo. María Suárez Albo







## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

**Aporte enteral de proteínas en el recién nacido pretérmino.  
Influencia en el perfil de aminoácidos y crecimiento**

D. José Ramón Fernández Lorenzo

Dña. María Luz Couce Pico

INFORMAN:

*Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por Dña. María Suárez Albo, bajo nuestra dirección, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como directores de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.*

*En Santiago de Compostela, 27 de Junio de 2019*

Fdo. D. José Ramón Fernández Lorenzo

Fdo. Dña. María Luz Couce Pico



## AGRADECIMIENTOS

---

Este trabajo ha sido gracias a la ayuda de muchas personas, de mi vida profesional por un lado, pero también de mi vida personal, espero no olvidarme de nadie...

El primero de todos, deseo darle las gracias al “jefe”, el doctor Fernández Lorenzo, por haberme dado la idea inicial de este proyecto, su apoyo y ayuda durante todo este tiempo.

A la doctora M<sup>a</sup> Luz Couce, directora de este trabajo, gracias por todas las ideas y correcciones imprescindibles para poder finalizar por fin esta tesis.

A la sección de Metabolopatías del Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela, y muy especialmente a la doctora Dolores Bóveda, por su rapidez y amabilidad para enviarme todos los resultados.

A mis compañeros: Ana, Marce, Luisa, Eva y Cris. Gracias por “pesar proteínas” y hacer tantos “Odimets”, pero sobre todo porque es maravilloso poder trabajar y aprender todos los días de gente como vosotros.

A todas las enfermeras de neonatología, que añadían las “proteínas de María” a la leche materna, que pesaban, medían y volvían a medir a los niños. Gracias por vuestro trabajo y paciencia.

A Angel, por todo el análisis estadístico, gracias por atenderme a pesar de todo el trabajo acumulado.

A la doctora Ocampo, gracias Marita, porque eres la profesional que me introdujo en el mundo de la neonatología. Sin ti no estaría haciendo una tesis en este campo.

A todos mis compañeros del servicio de pediatría que de alguna manera contribuyeron a mi formación como pediatra y hacer posible este trabajo.

A mis amigas. Porque me habéis acompañado siempre. Porque no sabéis la suerte que tengo de poder desconectar y reír con gente como vosotras.

A Clemen, gracias por cuidar de mi familia como si fuese la tuya, nunca podré agradecértelo suficiente.

A Nito y Mercedes, gracias por tratarme y cuidarme como si fuera vuestra hija.

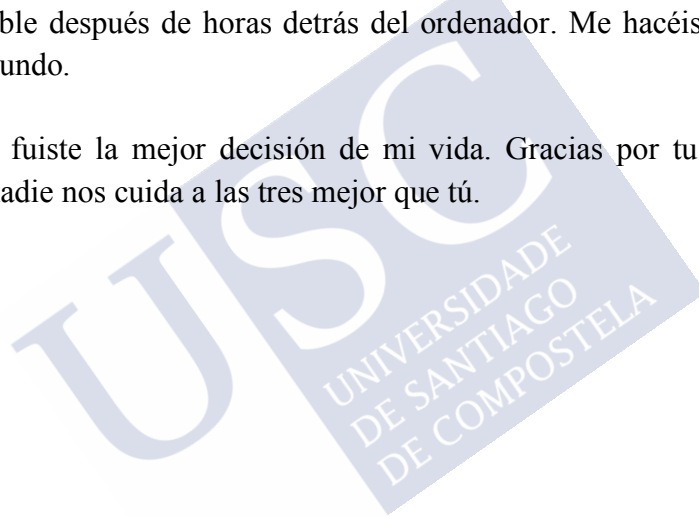
A la familia Leon Suárez: Ana, Miguel, Carlota y Laurita, gracias porque sois la mejor familia que podría tener, aunque sea lejos...especialmente a Ana, que me lleva sufriendo más años que ninguno.

A mi madre, porque me diste el último empujón para decidirme a ser pediatra, sin ti no estaría donde estoy, gracias porque no conozco a nadie más fuerte y por haberme educado como lo hiciste. Gracias nuevamente por cuidar de tus nietas para yo poder trabajar en mi tesis, y sobre todo para poder descansar...

A mi padre, por haber tenido en mi casa el mejor ejemplo de trabajo, constancia y curiosidad. Porque no pude haber tenido a nadie mejor, y porque en estos momentos sería la persona que más orgullosa se sentiría.

A mis niñas, Paula y Elena, porque sois sin duda mi mejor trabajo, porque no hay mejor recompensa posible después de horas detrás del ordenador. Me hacéis sentir la persona más afortunada del mundo.

A Jorge, porque fuiste la mejor decisión de mi vida. Gracias por tu ayuda, tu apoyo y tu trabajo; porque nadie nos cuida a las tres mejor que tú.



*A mis padres*  
*A Jorge*  
*A Paula y Elena*





## **CONFLICTO DE INTERESES**

---

El doctorando declara no tener ningún conflicto de intereses en relación con la tesis doctoral.







## RESUMEN

---

A lo largo de los años se ha intentado establecer cuales son los aportes nutricionales necesarios para los recién nacidos pretérmino (RNP) ya que la meta nutricional es alcanzar un crecimiento y composición corporal similar a la del feto intraútero de esa misma edad gestacional. Una importante proporción de RNP presentan un fallo de crecimiento postnatal. Aunque son muchas las causas que motivan este retraso de crecimiento, una de ellas es una nutrición inadecuada durante las primeras semanas de vida. Una de las estrategias que se ha llevado a cabo estos últimos años, es proporcionar a los RNP un mayor aporte de proteínas desde el nacimiento. Sin embargo, aunque hay mucha bibliografía sobre aporte proteico en RNP y estrategias nutricionales para optimizar su crecimiento, encontramos muy pocos estudios sobre las concentraciones plasmáticas de aminoácidos en estos recién nacidos que reciben altas dosis de proteínas.

El objetivo de este estudio fue analizar cómo el diferente aporte proteico influye en el perfil de aminoácidos y en el crecimiento de los RNP ingresados en nuestra unidad.

Se diseñó un ensayo clínico aleatorio que comparaba la alimentación enteral de RNP con lactancia materna exclusiva fortificada con un aporte proteico habitual (3,5 g/kg/día) en comparación con otro grupo con un mayor aporte proteico en base a últimas recomendaciones (4-4,5 g/kg/día), y un tercer grupo de recién nacidos pretérmino alimentados exclusivamente con fórmula artificial.

Se encontró que el 38% de los recién nacidos menores de 1000 g que participaron en nuestro estudio, recibieron un aporte proteico inferior al recomendado como consecuencia de una fortificación estándar. Los prematuros mayores de 1000 g de nuestro estudio alimentados con lactancia materna con fortificación estándar recibieron la cantidad de proteínas recomendada por la ESPGHAN.

Durante el período de tiempo de intervención que se encontraban hospitalizados, la ganancia ponderal era superior con el mayor aporte proteico. Y para este grupo de mayor aporte proteico el mayor aumento de percentil durante el ingreso fue para el perímetro craneal.

En cuanto al valor de los aminoácidos plasmáticos se encontró que el aporte enteral de proteínas se reflejaba en los valores de aminoácidos, de tal manera que, a mayor aporte enteral de proteínas, mayores niveles de aminoácidos. Por otro lado, estos valores más elevados no implicaban valores patológicos de aminoácidos, por lo que la detección de alteraciones en el cribado metabólico neonatal no está en relación con la nutrición en nuestros pacientes. Los RNP más inmaduros no presentaban valores superiores de aminoácidos. Para nuestra población el número de valores de aminoácido fuera de rango es superior al de la población general. El aminoácido alterado con mayor frecuencia fue la arginina a las 72 horas de vida.

Estudios randomizados más amplios son necesarios para evaluar los potenciales beneficios de un mayor aporte proteico en los recién nacidos pretérmino, tanto en su crecimiento como en otras áreas de su desarrollo. Por otro lado ampliar el estudio de los aminoácidos como biomarcadores que nos aporten información sobre el diagnóstico, control y pronóstico de comorbilidades ligadas a la prematuridad.

## RESUMO

---

Ao longo dos anos tentouse establecer cales son as achegas nutricionais necesarias para os recentemente nados pretérmino (RNP) xa que a meta nutricional é alcanzar un crecemento e composición corporal similar á do feto intraútero desa mesma idade xestacional. Unha importante proporción de RNP presentan un fallo de crecemento postnatal. Aínda que son moitas as causas que motivan este atraso de crecemento, unha delas é unha nutrición inadecuada durante as primeiras semanas de vida. Unha das estratexias que se levou a cabo estes últimos anos, é proporcionar aos RNP unha maior achega de proteínas desde o nacemento. Con todo, aínda que hai moita bibliografía sobre achega proteica en RNP e estratexias nutricionais para optimizar o seu crecemento, atopamos moi poucos estudos sobre as concentracións plasmáticas de aminoácidos nestes recentemente nados que reciben altas doses de proteínas. O obxectivo deste estudo foi analizar como a diferente achega proteica inflúe no perfil de aminoácidos e no crecemento dos RNP ingresados na nosa unidade. Diseñouse un ensaio clínico aleatorio que comparaba a alimentación enteral de RNP con lactación materna exclusiva fortificada cunha achega proteica habitual (3,5 g/kg/día) en comparación con outro grupo cunha maior achega proteica en base a últimas recomendacións (4-4,5 g/kg/día), e un terceiro grupo de recentemente nados pretérmino alimentados exclusivamente con fórmula artificial.

Atopouse que o 38% dos recentemente nados menores de 1000 g que participaron no noso estudo, recibiron unha achega proteica inferior ao recomendado como consecuencia dunha fortificación estándar. Os prematuros maiores de 1000 g do noso estudo alimentados con lactación materna con fortificación estándar recibiron a cantidade de proteínas recomendada pola ESPGHAN.

Durante o período de tempo de intervención que se atopaban hospitalizados, a ganancia ponderal era superior co maior achegue proteico. E para este grupo de maior achegue proteico o maior aumento de percentil durante o ingreso foi para o perímetro cranial. En canto ao valor dos aminoácidos plasmáticos atopouse que a achega enteral de proteínas reflectíase nos valores de aminoácidos, de tal maneira que, a maior achega enteral de proteínas, maiores niveis de aminoácidos. Doutra banda, estes valores máis elevados non implicaban valores patolóxicos de aminoácidos, polo que a detección de alteracións no cribado metabólico neonatal non está en relación coa nutrición nos nosos pacientes. Os RNP máis inmaduros non presentaban valores superiores de aminoácidos. Para a nosa poboación o número de valores de aminoácidos fóra de rango é superior ao da poboación xeral. O aminoácido alterado con maior frecuencia foi a arxinina ás 72 horas de vida.

Estudos randomizados máis amplos son necesarios para avaliar os potenciais beneficios dunha maior achega proteica nos recentemente nados pretérmino, tanto no seu crecemento como noutras áreas do seu desenvolvemento. Doutra banda ampliar o estudo dos aminoácidos como biomarcadores que nos acheguen información sobre o diagnóstico, control e pronóstico de comorbilidades ligadas á prematuridade.

## ABSTRACT

---

Determining what is the necessary nutritional supplement for preterm infants (PTI) has been attempted for years, since the nutritional milestone for this population is to achieve the same growth and body composition of intrauterine foetus at the same gestational age. A significant proportion of PTI present postnatal growth failure. There are numerous causes that lead to this growth delay, inadequate nutrition during the first weeks of life is one of them. One strategy implemented during the last years is to provide PTI with higher protein supplement from birth. However, although there are abundant references on protein supplement and nutritional strategies to optimize PTI growth, we have found few studies on amino acid concentration in plasma in PTI receiving high protein doses. The objective of our study was to analyse how a different protein supplement affects the amino acid profile and the growth of PTI admitted to our unit.

We performed a clinical trial comparing three groups of PTI receiving enteral nutrition: a group on exclusive maternal breastfeeding reinforced with regular protein supply (3.5 g/kg/day), a second group on higher protein content based on the latest recommendations (4-4.5 g/kg/day), and a third group of PTI exclusively fed with artificial formula.

We found that 38% of PTI < 1000g participating in our study, received less protein than the amount recommended due to fortified standard formula. Participants > 1000 g who were on maternal breastfeeding with standard fortification received the amount of protein recommended by ESPGHAN.

During the intervention time, while participants were hospitalized, ponderal gain was greater with higher protein content. Moreover, during hospitalization, this group showed their highest percentile increase in the cranial perimeter.

Protein enteral supplement was reflected in the levels of amino acid in plasma, in such a way that higher protein enteral supplement led to higher amino acid levels. Furthermore, these higher values implied no amino acid pathological values, therefore changes detection in the neonatal metabolic screening is not associated with nutrition in our patients. The most immature PTI did not have higher amino acid values. For our population the number of amino acid values out of range is higher than that of the general population. The most frequently altered amino acid was arginine at 72 hours of age.

Larger randomized studies are necessary to evaluate the potential benefits of higher protein supplement in PTI, in growth and other developmental areas. Furthermore, enlarging the amino acid study as biomarkers providing information about the diagnosis, control and prognosis of comorbidities associated with preterm birth is needed.



## ABREVIATURAS

---

Aas: Aminoácidos.  
ACs: Acilcarnitinas.  
AEG: Acorde a edad gestacional.  
BUN: Nitrógeno ureico en sangre.  
DBP: Displasia broncopulmonar.  
ECN: Enterocolitis necrosante.  
EGC: Edad gestacional corregida.  
EIM: Errores innatos del metabolismo.  
FP: Fórmula de prematuro.  
GH: Hormona del crecimiento.  
IGF: Factor de crecimiento insulínico.  
IGFBPs: Proteínas fijadoras del factor de crecimiento insulínico.  
LM: Lactancia materna.  
LMD: Leche materna donada.  
LMF: Lactancia materna fortificada.  
MS/MS: Espectrometría de masas en tándem.  
PC: Perímetro craneal.  
PDA: Ductus arterioso persistente.  
RCIU: Retraso del crecimiento intrauterino.  
RN: Recién nacido.  
RNP: Recién nacido pretérmino.  
RNT: Recién nacido a término.  
ROP: Retinopatía de la prematuridad.  
UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales.



# ÍNDICE

---

<b>1. Introducción.....</b>	<b>3</b>
1.1. La alimentación en el recién nacido pretérmino.....	3
1.2. Beneficios de la leche materna.....	4
1.2.1. Leche materna y enterocolitis necrotizante.....	4
1.2.2. Leche materna y displasia broncopulmonar.....	5
1.2.3. Inmunología de la leche materna.....	5
1.2.4. Leche materna y retinopatía de la prematuridad.....	6
1.2.5. Leche materna y desarrollo neurológico.....	6
1.3. Aporte proteico en el recién nacido pretérmino.....	7
1.3.1. Relación entre el aporte proteico y el desarrollo neurológico.....	11
1.3.2. Complicaciones de un excesivo aporte proteico.....	12
1.3.3. Requerimientos de energía y proteicos para pretérminos con retraso del crecimiento intrauterino.....	13
1.4. Evaluación del estado nutricional del recién nacido pretérmino.....	14
1.5. Fortificación de la leche materna.....	15
1.5.1. Estrategias de fortificación.....	20
1.6. IGF-1 e IGFBP-3 en relación con el crecimiento y estado nutricional del recién nacido pretérmino.....	25
1.7. Perfil de aminoácidos en el recién nacido pretérmino.....	28
1.7.1. Influencia de la edad gestacional y peso al nacimiento en el perfil de aminoácidos.....	28
1.7.2. Influencia del aporte proteico en el perfil de aminoácidos.....	30
1.7.3. Relación entre el nivel de aminoácidos y morbilidades del recién nacido pretérmino.....	31
<b>2. Justificación y objetivos.....</b>	<b>35</b>
2.1. Justificación.....	35
2.2. Objetivos.....	36
<b>3. Material y métodos.....</b>	<b>39</b>
3.1. Diseño del estudio.....	39
3.1.1. Tipo de estudio.....	39
3.1.2. Población de estudio.....	39
3.1.3. Procedimiento.....	40
3.2. Variables.....	42
3.2.1. Antecedentes prenatales y neonatales.....	42
3.2.2. Variables nutricionales.....	42
3.2.3. Variables antropométricas.....	47
3.2.4. Variables analíticas.....	48

3.3. Análisis estadístico.....	51
3.4. Aspectos éticos y legales.....	52
3.5. Promotores y colaboradores de la investigación.....	53
<b>4. Resultados .....</b>	<b>57</b>
4.1. Características demográficas y de referencia de nuestra población.....	57
4.2. Aportes nutricionales .....	59
4.2.1. Aportes parenterales .....	59
4.2.2. Aporte enteral de proteínas .....	60
4.2.3. Aporte enteral de calorías .....	64
4.2.4. Líquidos totales aportados en P4.....	65
4.3. Datos somatométricos y de crecimiento.....	66
4.3.1. Características somatométricas al ingreso .....	66
4.3.2. Ganancia ponderal y crecimiento.....	68
4.3.2.1. Ganancia ponderal .....	68
4.3.2.2. Aumento de longitud .....	70
4.3.2.3. Aumento de perímetro craneal .....	70
4.3.2.4. Percentiles .....	71
4.4. Datos bioquímicos.....	75
4.5. IGF-1 e IGFBP-3 .....	77
4.6. Aminoácidos .....	80
4.6.1. Valores medios de los aminoácidos a lo largo del estudio .....	81
4.6.2. Valores de aminoácidos en los dos grupos que recibieron lactancia materna .....	86
4.6.3. Diferencia de valores de aminoácidos de P3 a P4.....	87
4.6.4. Valores de aminoácidos alterados.....	87
4.6.5. Diferencias en los valores de aminoácidos entre menores y mayores de 28 semanas .....	91
4.6.6. Diferencias en los valores de aminoácidos entre los recién nacidos con RCIU y sin RCIU .....	95
4.6.7. Relación entre el nivel de aminoácidos y crecimiento .....	97
4.6.8. Relación entre el nivel de aminoácidos y morbilidades del RNP .....	97
<b>5. Discusión .....</b>	<b>101</b>
5.1. Discusión del método.....	102
5.2. Limitaciones y fortalezas del estudio.....	104
5.2.1. Limitaciones.....	104
5.2.2. Fortalezas .....	105
5.3. Discusión de resultados .....	105
5.3.1. Características demográficas y de referencia de nuestra población.....	105
5.3.2. Aportes nutricionales.....	106
5.3.2.1. Aporte enteral de proteínas .....	106



5.3.2.2. Aporte calórico .....	108
5.3.2.3. Volumen enteral aportado .....	109
5.3.3. Datos somatométricos y de crecimiento .....	109
5.3.3.1. Peso .....	109
5.3.3.2. Longitud .....	111
5.3.3.3. Perímetro craneal .....	111
5.3.4. Resultados bioquímicos .....	113
5.3.4.1. Proteínas totales y albúmina .....	113
5.3.4.2. BUN .....	113
5.3.4.3. Creatinina .....	115
5.3.5. IGF-1, IGFBP-3 .....	115
5.3.6. Aminoácidos .....	117
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>129</b>
<b>7. Retos futuros .....</b>	<b>133</b>
<b>8. Bibliografía .....</b>	<b>137</b>
<b>9. Anexos .....</b>	<b>153</b>







# 1

## Introducción

---



# 1 Introducción

## 1.1 LA ALIMENTACIÓN EN EL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO

La meta nutricional para los recién nacidos pretérmino (RNP) es alcanzar un crecimiento y composición corporal similar a la del feto intraútero de esa misma edad gestacional (1). El máximo crecimiento fetal se alcanza en la mitad de la gestación, donde es tres veces superior que en un feto a término (2). El crecimiento fetal depende mayormente de la capacidad placentaria de aportar nutrientes al feto, mientras que la influencia genética parece tener un papel menos importante. Cuando se produce un parto pretérmino, la interacción entre el feto y la placenta se ve interrumpida, lo que tiene un impacto sobre la capacidad del crecimiento extrauterino, por lo que la mayoría de los recién nacidos pretérminos no siguen el mismo crecimiento que el feto intraútero como muestra la figura 1, de tal manera que cuanto más prematuro es el parto, más restricción del crecimiento postnatal se produce (3).

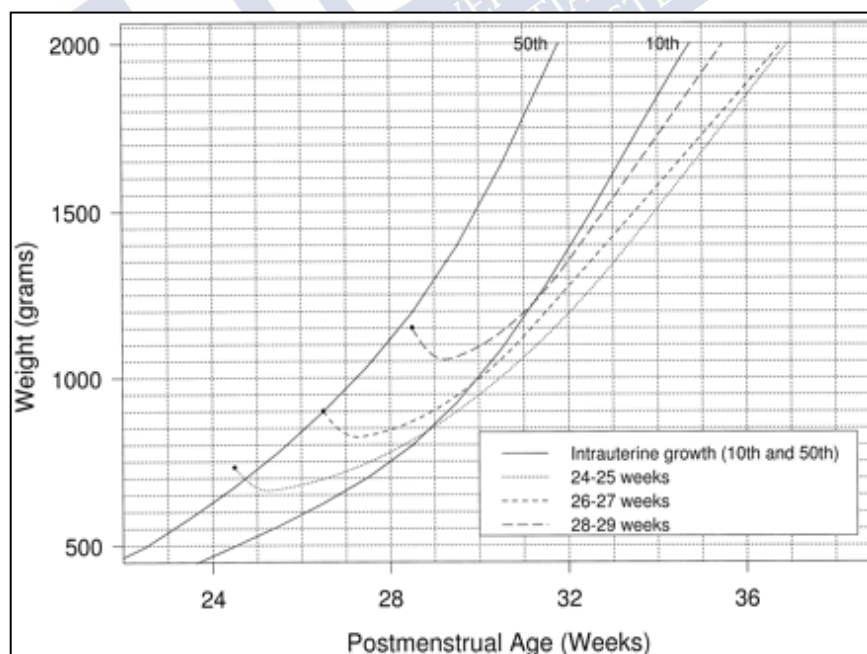


Figura 1: Crecimiento de los recién nacidos pretérmino. Figura de Ehrenkranz y cols. (4) con el permiso de Academia Americana de Pediatría.

Hay muchas causas por las que el RNP no crece a la misma velocidad que el feto de la misma edad gestacional, siendo una nutrición insuficiente una de las causas principales (5).

Entre las causas por las que un RNP recibe aportes nutricionales insuficientes están (6):

- Retraso en el inicio de la administración de nutrientes con la nutrición parenteral.
- Retraso en el inicio de la alimentación enteral.
- Escasos incrementos de los aportes parenterales o en el aumento diario de volúmenes de la nutrición enteral.
- Clínica digestiva que provoque la disminución o incluso la suspensión del aporte de nutrientes (distensión abdominal, restos gástricos...).

La falta de aporte de nutrientes esenciales no sólo afecta al crecimiento, sino también aumenta la vulnerabilidad a infecciones por deficiencias en el sistema inmune, aumenta el distrés respiratorio por la debilidad muscular, menor reparación de tejidos dañados (por ejemplo el tejido pulmonar por toxicidad del oxígeno y barotrauma) y menor desarrollo de otros órganos como el intestino o el cerebro.

Las consecuencias en el neurodesarrollo son las secuelas más importantes de una inadecuada nutrición en los RNP, diversos estudios documentan la relación entre mejor pronóstico neurológico con mejoría en la nutrición y crecimiento de los RNP (7)(8)(9).

## **1.2 BENEFICIOS DE LA LECHE MATERNA**

El alimento de elección para cualquier recién nacido (RN), a término (RNT) o pretérmino, es la leche materna (3)(10)(11).

La leche materna (LM) juega un papel más importante en los RNP debido a sus beneficios nutricionales, del neurodesarrollo, así como por su efecto protector frente a infecciones, enterocolitis necrosante (ECN), displasia broncopulmonar (DBP) y retinopatía de la prematuridad (ROP). (12)(13)(14).

### **1.2.1 Leche materna y enterocolitis necrosante**

Entre los múltiples beneficios de la leche materna se encuentra su papel protector frente a la enterocolitis. La LM contiene propiedades bactericidas, inmunomoduladoras, antioxidantes e inductoras de la maduración intestinal, siendo estas características muy importantes para todos los RN, pero especialmente para aquellos de prematuridad extrema. La ECN es una patología potencialmente grave que afecta aproximadamente al 7% de los recién nacidos prematuros extremos, con una mortalidad que oscila entre el 20-30 %, dependiendo de la gravedad y de la necesidad de cirugía. Está claro el beneficio de la LM de propia madre, siendo estos efectos dosis dependiente; sin embargo hay madres que no le pueden aportar suficiente LM para cubrir todas las necesidades, siendo necesario recurrir a la leche de banco

cuando es posible, y en su defecto a fórmulas especiales para prematuros. En una reciente revisión del año 2016 (15) se establece una clara evidencia que la alimentación con LM exclusiva proviene protección frente a ECN, y que cuanta más cantidad de LM de propia madre, particularmente cuando es superior al 50% de la alimentación enteral total, menor riesgo de NEC.

### 1.2.2 Leche materna y displasia broncopulmonar

El efecto de la LM en la DBP ha sido poco estudiada, habiendo pocos artículos publicados hasta la fecha (16)(17). La patogénesis de la DBP es multifactorial y todavía no está totalmente comprendida. Sin embargo, diversos factores como infecciones, hiperoxia y baro/volutrauma causan daño pulmonar. La LM tiene propiedades antioxidantes que protegen al RNP del estrés oxidativo. Por otro lado, la nutrición en la DBP debe ser adecuada porque la malnutrición puede empeorar el desarrollo pulmonar, por tanto, una nutrición enteral precoz se ha asociado con un descenso en la incidencia de DBP, y la LM favorece una buena tolerancia. Un estudio de Spiegler y cols. (18), realizada en 48 centros en Alemania demuestra que la LM exclusiva se asocia a menor riesgo de DBP, teniendo este grupo en cuenta otros factores de riesgo también asociados a la DBP.

### 1.2.3 Inmunología de la leche materna

La leche materna tiene un gran contenido inmunológico, por lo que en este crítico momento de inmadurez inmunológica del RNP es muy importante para él recibir LM. El calostro es el más potente refuerzo inmunológico natural conocido. La LM protege frente a infecciones principalmente por la transmisión de IgA secretora, pero también por otros factores anti-inflamatorios (ver tabla 1) (19).

**Tabla 1: Factores bioactivos de la leche humana. Modificado de Palmeira y cols. (19).**

COMPONENTES SOLUBLES	COMPONENTES CELULARES	MICROBIOTA
Anticuerpos (sobre todo IgA) Lisozima Lactoferrina Lactoperoxidasa k-caseína alfa-lactoglobulina Hormonas Factores de crecimiento Citoquinas Lípidos Ácidos nucleicos Oligosacáridos Factores antioxidantes	Neutrófilos Macrófagos Células T CD4 Células T CD8 Células B Células NK Células epiteliales	<i>Lactobacillus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Kocuria</i> <i>Lactococcus</i> <i>Leuconostoc</i> <i>Pediococcus</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Rothia</i> <i>Weissella</i>

Una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en RNP son las infecciones, pero hay evidencia de que los anticuerpos y oligosacáridos contenidos en LM pueden ayudar a proteger frente a estas enfermedades, habiendo una relación directa entre la cantidad de LM recibida y su efecto protector sobre la incidencia de infecciones.

#### **1.2.4 Leche materna y retinopatía de la prematuridad**

Los beneficios nutricionales e inmunológicos de la LM hacen que sea un factor protector frente a ROP ya que contiene componentes antioxidantes como el inositol, vitamina E y beta-carotenos que protegen frente al desarrollo de ROP. Además de los componentes antioxidantes, también los ácidos grasos esenciales, específicamente el ácido docosahexaenoico (DHA, el cual contiene la LM), mejoran la agudeza visual en el RNP. Un estudio realizado en la Universidad de Georgetown (20) muestra como el grupo de RNP con LM exclusiva tenían una menor incidencia de ROP, y así como menos grado en los que la tenían (ninguno grado 3 ó 4, y ninguno precisó tratamiento con láser).

#### **1.2.5 Leche materna y desarrollo neurológico**

Aunque la evidencia de asociación entre LM y mejor pronóstico médico es claro, cada vez existe más bibliografía que muestra la importancia de la nutrición en el desarrollo cerebral y pronóstico neurológico (21) (22) (23).

En ocasiones esta relación ha sido controvertida, estando más relacionado un mejor pronóstico con el nivel educativo materno y el status social, que con los nutrientes encontrados en la leche materna (24).

Como hemos dicho anteriormente la LM se asocia a descenso de sepsis y NEC, y como la morbilidad neonatal está relacionada con el pronóstico neurológico, es lógico pensar que este es uno de los mecanismos por los que la LM se asocia con mejor pronóstico neurológico en el RNP.

Pero no sólo es este el mecanismo por el que la LM actúa para mejorar el pronóstico neurológico, y es que en los humanos el período más crítico de desarrollo cerebral ocurre desde el tercer trimestre de gestación hasta el segundo año de vida, ocurriendo en este período más rápidamente que en ningún otro, por ello en este período el cerebro es muy sensible a las “perturbaciones ambientales”, de ahí la importancia de una adecuada alimentación y más aún en RNP, que son más susceptibles a estos cambios. Por otro lado los RNP sometidos a restricciones o con bajo aporte calórico se han asociado a un menor crecimiento del perímetro cefálico y valores más bajos en la escala de Bayley al año de edad como veremos posteriormente (25).



### 1.3 APOORTE PROTEICO EN EL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO

Los RNP necesitan un aporte suficiente de aminoácidos (aas) y proteínas, que debe comenzar inmediatamente tras el nacimiento para prevenir un descenso en los niveles proteicos y promover el crecimiento de células, tejidos y órganos, a la vez de intentar imitar la composición corporal de los fetos intraútero.

Desde hace años se ha intentado determinar la cantidad de proteínas necesarias para alcanzar ratios de crecimiento lo más similares posibles a los intrauterinos.

No hay un consenso internacional sobre las recomendaciones proteicas para los RNP, sobre la cantidad mínima y máxima de proteínas que debe aportarse. Las recomendaciones de algunas sociedades internacionales, como es la de la Sociedad Canadiense de Pediatría (26) o la del Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría, no están actualizadas, con recomendaciones de aportes inferiores a los utilizados en la actualidad. Las más recientes son las de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) que datan del 2010 y comentaremos posteriormente.

El análisis composicional de los tejidos fetales ha sido una valiosa fuente de datos para poder entender las necesidades nutricionales del feto, y por analogía del RNP. La acreción proteica se ha estimado en aproximadamente 1,7 g/kg/día para fetos en segunda mitad de gestación, siendo menor al final de la gestación.

Las pérdidas proteicas en el recién nacido pretérmino son elevadas, pudiendo ser mayores si se midiesen las pérdidas a través de la piel y respiración (27)(28).

Con un aporte de 1,5 g/kg/día de aminoácidos, el balance proteico empezaría a positivizarse, y comenzaría a producirse la acreción proteica. Sin embargo, incluso con aportes de aminoácidos de 3 g/kg/día, la acreción proteica sería menor que la de un feto de la misma edad gestacional. Para conseguir unos ratios de acreción proteica similares a los del feto intraútero, necesitaríamos unos aportes de 3,85 g/kg/día de aminoácidos (29). Por todo ello es necesario un aporte precoz y de cantidades superiores de proteínas a las utilizadas antiguamente.

A través de una adecuada suplementación de aminoácidos la primera semana de vida, se puede solventar este problema, teniendo en cuenta que en estos RN el aporte proteico en los primeros días de vida es a través de la nutrición parenteral.

La calidad de la proteína administrada puede interferir con el aporte recomendado, ya que el RN no requiere proteínas, sino unos aminoácidos específicos. Poco se conoce sobre los aportes óptimos de estos aminoácidos específicos, por lo que una diferente composición en las proteínas administradas puede cambiar la cantidad de proteínas necesarias. En cualquier caso, las soluciones de aas parenterales deben contener una adecuada proporción de aminoácidos

esenciales (valina, leucina, isoleucina, treonina, fenilalanina, metionina, lisina, histidina, triptófano) y no esenciales; con más baja concentración de los aminoácidos potencialmente tóxicos (tirosina, fenilalanina, metionina) y más elevada de otros como lisina y treonina, reguladores de la velocidad de la síntesis proteica. Además, deben contener aminoácidos semiesenciales: tirosina, cisteína/cistina y taurina).

Datos empíricos muestran que para que la ganancia ponderal sea similar a la intraútero, el aporte proteico debe ser de al menos 3 g/kg/día y que la ganancia ponderal tiene una relación lineal con el aporte de proteínas hasta los 4,5 g/kg/día.

Por todo ello en las últimas recomendaciones de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) del año 2010 (30) se llega a la conclusión de que el aporte proteico necesita compensar el déficit de proteína acumulada en el RNP, y se puede aumentar hasta un máximo de 4,5 g/kg/día. Un aporte en exceso no está relacionado con grandes efectos adversos, sin embargo un pequeño déficit puede perjudicar el crecimiento.

Diversos estudios avalan que entre las 24 y 30 semanas las necesidades son por tanto de 3,5 a 4,5 g/kg/día.

Por tanto las necesidades de proteínas para los RNP son:

- <1000 g: 4-4,5 g/kg/día
- 1000-1800 g: 3,5-4 g/kg/día.

Posteriormente a la publicación de estas recomendaciones son múltiples los estudios que tratan de afinar más en las necesidades nutricionales de los RNP para alcanzar un crecimiento similar al fetal, uno de ellos es el método factorial utilizado por Ziegler y cols., que estima las necesidades fetales de proteínas para su crecimiento y tiene en cuenta las pérdidas, estimándose las pérdidas alrededor de 1 g/kg/día y las necesidades para su crecimiento hasta de 2,5 g/kg/día en los menores de 1500 g (31)(32).

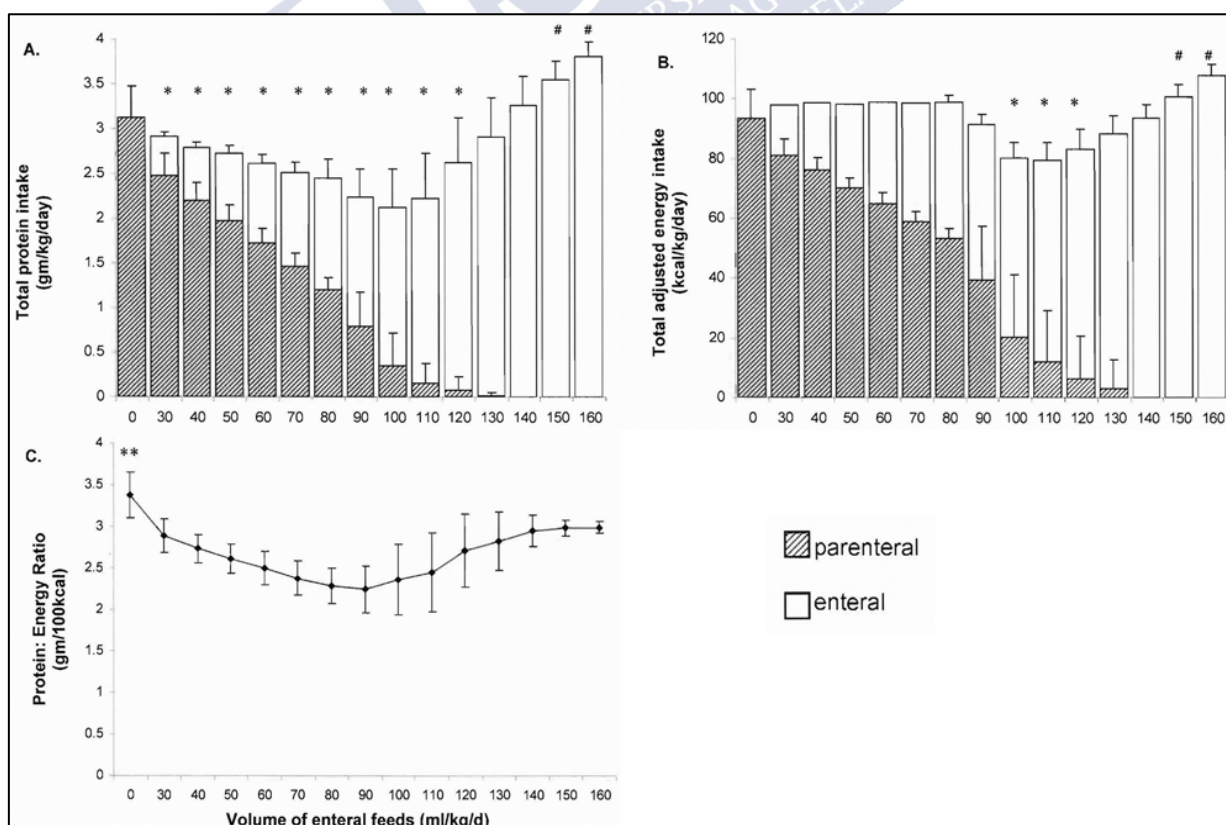
Una muy reciente publicación del Grupo de trabajo sobre fortificación de leche materna de la Asociación Europea de Bancos de Leche (33), resume las recomendaciones sobre aportes proteicos en el RNP en base a las recomendaciones de expertos que incluyen las de la ESPGHAN y las del trabajo de Ziegler y cols.

El fallo de crecimiento entre los RNP es muy frecuente. En 2013, entre los RN incluidos en Vermont Oxford Network, la mitad presentaban restricción del crecimiento en el momento del alta. Se define el fallo del crecimiento postnatal como un percentil de peso inferior a 10 a las 36 semanas de edad gestacional corregida en aquellos neonatos que presentaban un percentil superior a 10 al nacimiento. La importancia de esta restricción radica en que se asocia a riesgo de daño en el desarrollo neurológico (como ya se comentó anteriormente), y ya que como este fallo de crecimiento es prevenible, también lo son las secuelas neurológicas derivadas de él. Para que ocurra este fallo debe haber un escaso aporte de nutrientes no de

una manera puntual, sino mantenida. El nutriente que normalmente se ve limitado son las proteínas, mientras que el aporte calórico suele ser suficiente, de ahí la importancia de la monitorización del aporte proteico, no sólo del calórico. Tras el nacimiento hay una pérdida fisiológica de peso de hasta el 10% debido a la pérdida de agua, pero en contraste con esta pérdida fisiológica, el fallo de crecimiento se debe a una inadecuada nutrición, siendo esta prevenible. En una reciente publicación de Hay y cols. (34) hacen un intento de buscar las posibles causas a este fallo de crecimiento y buscar posibles soluciones encaminadas a aumentar el aporte proteico como son:

- Inicio precoz de nutrición parenteral con alto aporte de aminoácidos endovenosos.
- Inicio de nutrición trófica el primer día de vida.
- Iniciar fortificación de la leche materna de manera precoz (tolerancias de 50 ml/kg/día).
- Intentar no reducir aportes enterales por causas digestivas menores o por restos gástricos.
- Por último proponen prestar especial atención a los aportes proteicos en el momento en que se va retirar la nutrición parenteral, porque llegado este punto el aporte proteico enteral puede resultar insuficiente y habría que prolongar un poco más el aporte parenteral o intentar aumentar más el aporte enteral para garantizar que el aporte proteico en este momento es el suficiente.

Al respecto de este último punto un trabajo muy interesante es el de Miller y cols. (35) que muestra la caída del aporte proteico en este momento de la vida del RNP (ver Figura 2).



**Figura 2: Aportes enterales y parenterales de proteínas, calóricos y ratio proteínas:calorías durante la transición de alimentación parenteral a enteral. Figura de Miller y cols. (35) con el permiso de John Wiley and Sons.**

Existen múltiples estudios que tratan de comparar las diferencias en el crecimiento y ganancia ponderal durante el ingreso de los RNP en función del aporte proteico recibido.

Una revisión sistemática del año 2014 (36) compara estudios que utilizaron diversos aportes proteicos y utilizaron distintos tipos de alimentación (lactancia artificial con distinto aporte de proteínas, LM fortificada (LMF) vs LM sin fortificar, LMF con distintos grados de fortificación), en el grupo de estudios que comparaba fortificación versus no fortificación sólo se incluyeron 5 estudios, concluyendo los 5 mayor ganancia ponderal y crecimiento en el grupo de LM fortificada. Respecto a la comparativa que realiza con LMF con distinto aporte proteico se incluyeron un total de 7 estudios en el que sólo 2 no encontraron diferencias entre ambos grupos, en los otros 5 estudios había diferencias para el aumento de peso, longitud y/o ganancia ponderal.

Esta revisión también incluye un grupo de artículos que compara el aporte proteico en recién nacidos pretérmino alimentados con leche de fórmula, de los 12 estudios, 5 no encontraron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo todos los demás encontraron mejoría en el grupo de alto aporte en alguno de los parámetros estudiados.

Un estudio más actual realizado en Alemania (37) y no incluido en la revisión anterior es el realizado por Maas y cols. y estudia el efecto en el crecimiento de lo RNP ingresados en función del aporte proteico recibido (aporte estándar y aporte elevado), los resultados muestran que en su población no hay diferencias en la ganancia ponderal y crecimiento (longitud y perímetro craneal) entre ambos grupos, e incluso hablan de un efecto techo del aporte enteral de proteínas en su población, ya que al exceder los 3,5-4 g/kg/día no obtienen una mejoría en la ganancia ponderal.

Hay que tener en cuenta que a medida que avanza la edad gestacional se reducen los requerimientos de proteínas y energía, siendo a partir de las 36 semanas las necesidades muy similares a las de un RN a término, por tanto para aquellos prematuros nacidos después de las 34 semanas (prematuros tardíos) suele ser suficiente leche materna sin necesidad de fortificación o leche de inicio en defecto de LM. Sin embargo el desarrollo cerebral que ocurre entre la 34 y 40 semanas sigue siendo muy importante, como es el aumento del 50% del volumen cortical (38) pudiendo estar comprometido si el aporte proteico no es el suficiente, siendo en estos RN necesario todavía un aporte superior a 2 g/kg/día.

Además del aporte proteico adecuado, debe ir acompañado de un aporte energético apropiado y equilibrado; de manera que si aportamos un exceso de energía se producirá un aumento de la grasa corporal, y un excesivo aporte proteico puede ser catabolizado en vez de ser utilizado para el crecimiento de la masa magra.

### 1.3.1 Relación entre el aporte proteico y el desarrollo neurológico

Un aporte inadecuado de proteínas en el RNP se traduce en una restricción del crecimiento postnatal, asimismo se ve comprometido su crecimiento más a largo plazo y su desarrollo neurológico (4) (39) (40).

Para conseguir un crecimiento similar al intraútero contamos con medidas como el inicio precoz de la nutrición parenteral y la fortificación de la leche materna, todo ello destinado a un mayor aporte proteico que el usado años atrás.

Desde hace años se ha visto que los recién nacidos pretérmino con bajo aporte proteico, tienen un menor crecimiento del perímetro craneal, y si este bajo aporte se mantiene en el tiempo se asocia a valores menores en la Escala de Bayley a los dos años de edad (41).

Hasta la fecha poco hay publicado sobre la relación entre aporte proteico en la primera semana de vida y desarrollo neurológico. Hay un estudio de Stephens y cols. (42) que analiza el aporte total calórico y proteico de RNP durante su ingreso en UCIN y lo relacionan con el desarrollo neurológico a los 18 meses de edad; por cada gramo por kg por día de proteína recibida en la primera semana de vida, se asociaba con un aumento de 8,2 puntos en MDI score (Mental Development Index) a los 18 meses. Sin embargo este fue un estudio retrospectivo y el aporte de aminoácidos fue bajo, con un promedio de solo 1 g/kg/día de inicio y un aumento gradual hasta 2,9 g/kg/día al final de la primera semana de vida.

Biasini y cols. (43) realizaron un estudio con dos grupos de RNP, al grupo control le dio un aporte proteico de 3,5 g/kg/día, mientras que al otro grupo le dieron un aporte de hasta 4,8 g/kg/día. Se encontró que a los 3 y 12 meses de EGC (edad gestacional corregida) el desarrollo neurológico (en base a la escala Griffiths mental development score: GMDS) era superior en el grupo de mayor aporte proteico.

Posteriormente este mismo grupo amplió el estudio hasta los 24 meses de edad gestacional corregida y estableció subgrupos (pequeños para la edad gestacional y prematuros extremos) observándose puntuaciones superiores en el GMDS más allá de los 12 meses en el grupo de alto aporte para todos los subgrupos (44).

Por lo tanto aunque hay limitada evidencia sobre el aporte proteico y el desarrollo neurológico, se sostiene el concepto de que un adecuado aporte en RNP hospitalizados, se asocia a un mejor desarrollo neurológico. Por tanto si se consigue mejorar el aporte proteico y de energía en los RNP en el período postnatal, se asocia a un mayor crecimiento (en longitud y perímetro craneal) y desarrollo neurológico a los 18 meses de EGC (45) (46) (42).

Hoy en día el uso de la LMF, así como fórmulas especiales para prematuros (FP) ha conseguido un mejor crecimiento (peso, longitud y perímetro craneal) en el momento del alta



hospitalaria debido a un mayor aporte de proteínas y calorías. Sin embargo si comparamos estos RNP con RN a término con su misma EGC presentan una distinta composición corporal con menos masa magra y mayor adiposidad.

### **1.3.2 Complicaciones de un excesivo aporte proteico**

En base a estudios animales que muestran exposición a niveles elevados intraútero de aminoácidos durante las últimas fases de gestación, diversos autores han sugerido que la alimentación con altos aportes de aas puede minimizar la restricción del crecimiento extrauterino y mejorar el pronóstico del RNP. Aunque las dosis estándar de aminoácidos pueden ser inadecuadas para un normal crecimiento, dosis más elevadas pueden llevar a un aumento de los niveles en sangre y aumentar su toxicidad. Dada la limitada capacidad metabólica de los RNP de muy bajo peso, un exceso en la administración proteica puede llevar a la saturación de tanto las vías anabólicas y catabólicas del metabolismo proteico, produciendo un gran “pool” de aas para largos períodos de tiempo (47)(48)(49).

Altas concentraciones de un aminoácido o de un grupo determinado de aminoácidos pueden interferir con el consumo de aas por el cerebro y otros órganos, así como con la síntesis de proteínas. A pesar de la importancia de alcanzar un apropiado balance del perfil de aas en sangre, sólo unos pocos estudios de RN que reciben fórmulas con aporte de proteínas de 3,5 a 4 g/kg/día han medido las concentraciones de aas en plasma. Estos estudios muestran que para la mayoría de los aminoácidos los niveles son similares a los que aparecen en sangre de cordón umbilical, con la excepción de ligeramente más elevación de treonina y tirosina (50) (51). Hay que tener en cuenta que el perfil de aminoácidos varía entre RNP que reciben LMF y FP que contienen distintos ratios de suero:caseína (52).

Mucha bibliografía existente sobre el aporte proteico a RNP se basa en estudios de alimentación parenteral por lo cual casi el total de aas endovenosos a dosis de 3 a 4 g/kg/día han mostrado niveles de aas en plasma menores o iguales a las concentraciones de aas en sangre de cordón umbilical de fetos de misma edad gestacional (48)(53)(54)(55). Estos estudios muestran pequeñas elevaciones del BUN, e insignificantes incrementos del amonio o de la acidosis metabólica (56).

También ha habido preocupación sobre si los aas no serían oxidados lo que provocaría altas concentraciones de aas potencialmente tóxicos. Sin embargo, tanto en el RNP como en el feto, estos aas son utilizados como fuente de energía.

Otros autores creen que altos aportes de aas intravenosos no serán bien tolerados debido a la calidad de los aas utilizados en las nutriciones parenterales, pero recientes estudios que miden las concentraciones de aas en sangre en RNP alimentados con nutrición parenteral muestran cantidades de aas potencialmente tóxicos más bajas, siendo estas cifras similares a las encontradas en el feto con un crecimiento normal en el 2º y 3º trimestre.

Aunque clásicamente se pensó que un alto aporte proteico pudiese llevar a acidosis metabólica, la mayoría de los estudios demuestran que los RNP alimentados con alto aporte

proteico no presentan acidosis, cuando nos encontramos acidosis, normalmente se debe a otras causas, como es la reducida filtración glomerular y la oliguria, por restricción de líquidos; o por lo contrario, acidosis dilucional por un excesivo aporte de líquidos (57).

El nivel de nitrógeno ureico en sangre (BUN) se usa frecuentemente como marcador de toxicidad por aminoácidos por lo que es uno de los factores limitantes principales a la hora de aportar aminoácidos a la dieta, como es en los centros que utilizan la fortificación ajustable (ver apartado fortificación).

Entre los factores contribuyentes a elevaciones del BUN o de otros marcadores de la función renal están la inmadurez de la función renal, bajo filtrado glomerular, el grado de hidratación y el aporte de aas/proteínas.

En estudios realizados con RNP alimentados con fórmula con un ratio proteína/Energía (P/E) de 3,6g/100 kcal, aportando un total de 4,3 g/kg/día de proteínas y 120 kcal/kg/día, parecen mostrar niveles más aumentados de Nitrógeno Ureico en sangre (BUN), así como niveles superiores de aminoácidos como treonina y tirosina (58).

Un estudio realizado en Alemania en menores de 32 semanas y menores de 1500 g, muestra la relación existente entre el valor de urea en sangre con el aporte de proteínas, y la relación del valor sanguíneo de urea con el ratio urea-creatinina en orina, por lo tanto el valor urinario de urea podría ser un prometedor estimador no invasivo del aporte proteico (59).

Aunque aporte proteico utilizado a las dosis recomendadas no parece influir en la función renal, pocos estudios hay realizados sobre este tema, el grupo de Kanmaz y col (60) realizaron un estudio que relacionaba el aporte proteico con la función renal, no observándose diferencias en la función renal en función de la dosis de proteínas, si bien, la dosis máxima proteica utilizada por este grupo fue de 3,6 g/kg/día.

Otro estudio retrospectivo es el de Ridout y colaboradores (56) con 121 neonatos menores de 27 semanas y de 1250 g muestra que en el RNP no hay correlación entre el aporte proteico y el BUN los primeros días de vida.

Aunque otros estudios (56)(48)(61)(62) además de los mencionados han mostrado que no existe correlación entre el aporte de aas y BUN es habitual en la práctica clínica que ante un aumento de BUN se limite el aporte proteico. Un aporte proteico elevado durante las primeras semanas de vida no parece empeorar la función renal ni lleva el BUN a cifras patológicas, pero sí un bajo aporte proteico se asocia a restricción del crecimiento postnatal (63).

### **1.3.3 Requerimientos de energía y proteicos para pretérminos con retraso del crecimiento intrauterino (RCIU)**

El RCIU se define como un proceso patológico que provoca un peso al nacimiento inferior al que está genéticamente predeterminado (64) y se diagnostica prenatalmente como

un menor crecimiento intrauterino asociado o no a alteraciones en el doppler.

El RCIU hay que distinguirlo del pequeño para la edad gestacional (PEG), que es aquel RN con peso y/o longitud inferior a 2 desviaciones estándar de la media de una población de referencia por sexo y por su edad gestacional.

Por lo que no todos los RCIU son PEG; aunque ambos se asocian a mayor riesgo de alteraciones en el desarrollo neurológico, mortalidad y menor crecimiento. Por lo que ambos grupos deben ser controlados desde un punto de vista nutricional más frecuentemente que aquellos que no presentaron RCIU y son AEG.

Estos recién nacidos con RCIU nacen habitualmente además, de manera prematura. La insuficiencia placentaria provoca una restricción del crecimiento crónica como se evidencia en las alteraciones del flujo Doppler con aumento de resistencias de los vasos umbilicales, derivando el flujo sanguíneo a órganos vitales y preservando el crecimiento del perímetro cefálico. Las recomendaciones nutricionales para los RNP con RCIU no difieren de las del RNP acorde a su edad gestacional (AEG), pero sí hacer una mención especial, ya que la meta es la misma que para los AEG (alcanzar un crecimiento similar al intrauterino) y estos RN tienen más riesgo de peor desarrollo neurológico (65). Sin embargo, un rápido catch-up por aportes energéticos elevados puede llevar a largo plazo a un aumento del riesgo metabólico (obesidad visceral, DB tipo 2 y resistencia a la insulina) (66).

Los RCIU son más sensibles a un excesivo aporte proteico, es posible que el aclaramiento de aas por parte del hígado se vea en parte comprometido por un menor flujo sanguíneo hepático durante el período fetal en estos RCIU (67).

Poco se ha estudiado hasta el momento actual sobre alta suplementación proteica en estos RN, siendo necesarios nuevos estudios aplicados a esta población específica.

#### **1.4 EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO**

Para detectar la posible malnutrición de un RNP se pueden utilizar distintos parámetros (68)(69), algunos similares a los usados para la población pediátrica.

##### **Ganancia ponderal:**

Para determinar si la ganancia de peso es la adecuada contamos con tres métodos:

- *Días en recuperar peso al nacimiento:* Tras el nacimiento, todos los RN sufren una pérdida ponderal entre el 7 y el 20% durante los 3-5 primeros días de vida. El tiempo en recuperar peso al nacimiento suele ser de 7 a 14 días, aunque no todos los RN lo consiguen en este tiempo (70) (71) (72). Un óptimo balance hídrico y una nutrición adecuada hacen que la pérdida ponderal tras nacimiento sea menor. Que exista una importante pérdida ponderal y un retraso en la recuperación del peso al nacimiento es indicativo de cierta malnutrición.



- *Velocidad de crecimiento:* la meta de ganancia ponderal es aproximadamente de 15 a 20 g/kg/día, aunque en la actualidad hay autores que recomiendan una mayor ganancia (20-30 g/kg/día) ya que de esta manera se asocia con un mejor pronóstico neurológico, reducción del retraso de crecimiento extrauterino y mantenimiento o mejoría en el percentil al nacimiento (4).
- *Cambios en el percentil:* Una vez el RN ha perdido peso tras nacimiento, empieza la ganancia ponderal, que debería ir paralelo a al crecimiento fetal. Los RN AEG y PEG deberían mantenerse sobre su percentil al nacimiento. Pero para los RNP a veces resulta complicado, ya que la pérdida natural de agua corporal tras nacimiento hace que descendan bastante de percentil. Autores como Ziegler y cols. establecen que una pérdida ponderal superior a 10 puntos de percentil no es fisiológica.

### **Longitud:**

El crecimiento lineal depende de un aporte proteico y de micronutrientes adecuado, siendo también un indicador de malnutrición. Estando bien establecida la relación entre el crecimiento lineal y el desarrollo neurológico.

### **Perímetro craneal:**

El perímetro craneal es reflejo del tamaño cerebral y debe realizarse semanalmente.

## **1.5 FORTIFICACIÓN DE LA LECHE MATERNA**

Como ya se ha dicho anteriormente la LM es el alimento de elección para los RNP debido a que reduce considerablemente determinadas morbilidades asociadas a la prematuridad como la ECN, DBP y retinopatía de la prematuridad (20)(17)(18)(15) y también se obtienen beneficios a largo plazo en cuanto a un mejor desarrollo neurológico (21).

En caso de no poder alimentarlo con LM, las alternativas son leche materna donada (LMD) o fórmula para prematuros.

En una revisión Cochrane del año 2014 (73) que compara la LMD con la FP tomaron 9 estudios, 4 comparaban la fórmula para RN a término con LMD y 5 comparaba la LMD con la FP, pero de éstos, sólo 2 fortificaban la LMD. En el grupo alimentado con FP, el crecimiento era mayor para peso, longitud y perímetro craneal (PC), sin embargo se aumentaba el riesgo de ECN. Ante esto, en las unidades neonatales se prefiere el uso de LMD y esto es avalado por diferentes sociedades, pero hay que tener en cuenta que las madres donantes suelen ser madres de lactantes, teniendo su LM un contenido proteico y calórico inferior al de la LM de madre de prematuro (74); tal como muestra la tabla 2 en la que se comparan la leche materna de Recién nacido a término y pretérmino (75).

**Tabla 2: Composición de la leche madura y de transición de las madres de recién nacidos pretérmino en comparación con la leche madura de los recién nacidos a término.**

	Leche de transición R.N. pretérmino (6-10 días)	Leche madura R.N. pretérmino (30 días)	Leche madura R.N. a término (>30 Días)
<b>Macronutrientes</b>			
Energía (Kcal/L)	660 ± 60	690 ± 50	640 ± 80
Proteínas (g/L)	19 ± 0,5	15 ± 1	12 ± 1,5
Grasa (g/L)	34 ± 6	36 ± 7	34 ± 4
Carbohidratos (g/L)	63 ± 5	67 ± 4	67 ± 5
<b>Minerales</b>			
Calcio (mmol/L)	8 ± 1,8	7,2 ± 1,3	6,5 ± 1,5
Fósforo (mmol/L)	4,9 ± 1,4	3 ± 0,8	4,8 ± 0,8
Magnesio (mmol/L)	1,1 ± 0,2	1 ± 0,3	1,3 ± 0,3
Sodio (mmol/L)	11,6 ± 6	8,8 ± 2	9 ± 4
Potasio (mmol/L)	13,5 ± 2,2	12,5 ± 3,2	13,9 ± 2
Cloro (mmol/L)	21,3 ± 3,5	14,8 ± 2,1	12,8 ± 1,5
Hierro (mg/L)	0,4	0,4	0,4
Zinc (µmol/L)	58 ± 13	33 ± 14	15 - 46
<b>Vitaminas</b>			
A (UI/L)	500 - 4000	500 - 4000	600 - 2000
E (mg/L)	2,9 - 14,5	2,9 - 14,5	2 - 3
K (µg/L)	0,7 - 5,3	0,7 - 5,3	1,2 - 9,2
D (UI/L)	40	40	40
Folato (mg/L)	33	33	1,8

La LM por sí sola no reúne todos los requerimientos nutricionales del RNP, especialmente en cuanto a aportes de proteínas, kilocalorías, calcio y fósforo.

Un crecimiento postnatal subóptimo (percentil al alta hospitalaria inferior al del nacimiento) aunque puede ser motivado por muchos factores, el principal es una falta de los requerimientos nutricionales para estos RNP en un período crítico de desarrollo, especialmente cerebral, y esta falta de nutrientes suele ser en gran medida por un déficit de proteínas en las primeras semanas de vida.

Por todo ello el alimento de elección del RNP es la LMF.

Para ello existen preparados comerciales “fortificantes de leche materna” que intentan suplir estos déficits, sin embargo existen evidencias de que estos fortificantes utilizados dentro de una fortificación estándar no son suficientes para cubrir las necesidades de estos RNP (76) (77).

La figura 3 muestra como el contenido proteico de la LM es muy elevado los primeros días (calostro) y va disminuyendo progresivamente (78). El período de fortificación suele iniciarse posteriormente, cuando la tolerancia está próxima a los 100 mL/kg/día (aunque la tendencia actual tiende a iniciar antes la fortificación (79)), llegado a este punto el contenido

proteico de la LM suele ser inferior a 1.5 g/dL, que es el valor de referencia que asumen los fabricantes de fortificantes que tiene la LM para la composición del fortificante (siendo el contenido proteico de la LM inferior durante la mayoría del tiempo de fortificación), por lo tanto, a pesar de la fortificación, el aporte proteico es insuficiente.

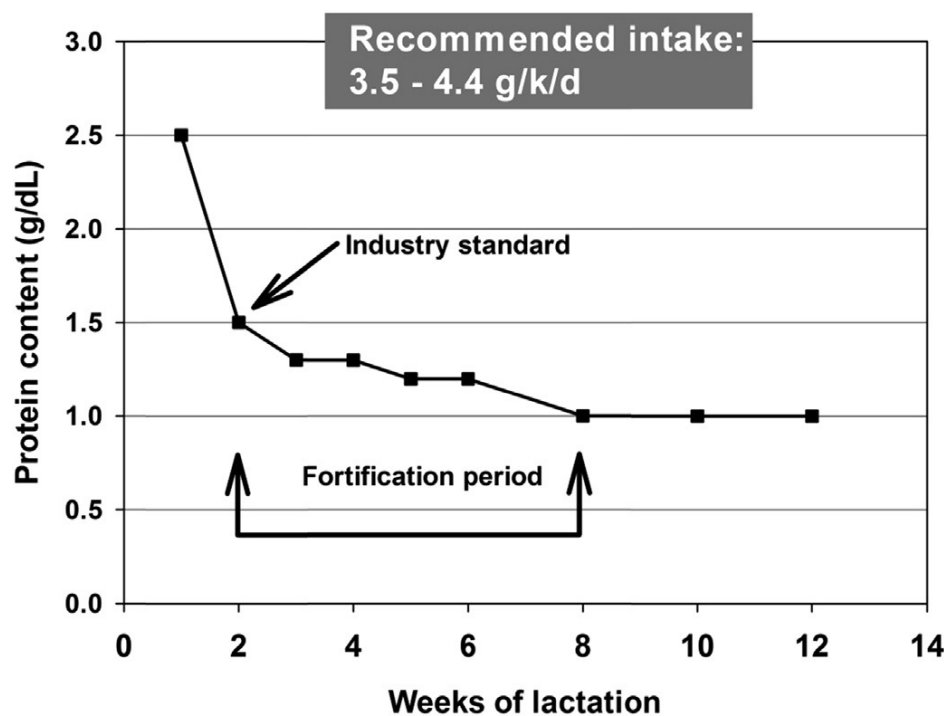


Figura 3: Contenido proteico de la LM de prematuro durante las primeras 12 semanas de lactancia. Figura de Radmacher y cols. (78) con el permiso de Elsevier

Hay que tener en cuenta la variabilidad de composición de estos fortificantes entre un fabricante y otro, mientras todos proporcionan un extra de proteína (1-1.1 g/dL) la cantidad de calorías no proteicas varía mucho.

En nuestro medio se utilizan los fortificantes de origen bovino, si bien, más recientemente están apareciendo fortificantes que proceden de leche humana, aunque los resultados que comparan ambos fortificantes no encuentran diferencias en cuanto a tolerancia, morbilidad ni mortalidad.(80)

La tabla 3 muestra la composición de los principales fortificantes de LM que se comercializan en España en el momento de la realización del estudio (81).

Tabla 3. Fortificantes de leche materna.

Composición	FM85 (Nestlé)	Eoprotin® (Milupa)	Enfamil® (Mead-Johnson)	Almirón Fortifier® (Almirón)
	1 g (sobres 1 g)	1 g (polvo en lata)	0,71 g (sobres)	1 g (polvo en lata)
Proteínas (g)	0,2	0,19	0,275	0,25
Tipo	Seroproteínas hidrolizadas	Hidrolizadas (caseína/suero 40/60)	caseína no hidrolizada 50% seroproteínas hidrolizadas 50%	Hidrolizado de seroproteína y caseína
Carbohidratos (g)	0,66	0,715	< 0,1	0,62
Tipo	Dextrinomaltosa	Dextrinomaltosa	Polímeros de glucosa, lactosa	Dextrinomaltosa
Grasas (g)	0,004	0	0,25	0
Tipo	Lecitina de soja	-	30% aceite de soja, 70% TCM	-
Valor energético				
Kj	14,77	15,35	14,75	14,75
Kcal	3,5	3,61	3,5	3,47
Vitamina A (µg ER)	30	30,9	72,5	52,75
Vitamina D (µg)	0,5	1,2	0,95	1,15
Vitamina E (mg_ET)	0,4	0,62	0,775	0,81
Vitamina K (µg)	0,8	1,5	1,1	1,44
Vitamina C (mg)	2	2,85	3	2,75
Tiamina (µg)	10	31	37	30
Riboflavina (µg)	20	40	55	39
Niacina (mg)	0,16	0,58	0,75	0,53
Vitamina B6 (µg)	10	26	28	25
Ácido fólico (µg)	8	11,9	6,25	6,88
Vitamina B12 (µg)	0,02	0,048	0,045	0,04
Biotina (µg)	0,6	0,6	0,67	0,57
Ác. Pantoténico (mg)	0,08	0,18	0,18	0,17
Sodio (mg)	4	2,35	4	8
Potasio (mg)	8,4	1,84	7,25	5,2
Cloro (mg)	3,4	1,66	3,25	5,73
Calcio (mg)	15	15,45	22,5	14,9
Fósforo (mg)	9	10,70	12,5	8,72
Magnesio (mg)	0,48	1,43	0,25	1,15
Hierro (mg)	0,26	0	0,36	-
Zinc (mg)	0,16	0,095	0,18	0,14
Cobre (µg)	8	6,2	11	8
Yodo (µg)	3	2,61	0	2,52
Selenio (µg)	0,3	0	0	0,39
Manganeso (µg)	1	1,9	2,5	2
Colina (mg)	0,12	0	0	-
Inositol (mg)	0,13	0	0	-
Osmolaridad	AI 5% 363 mOsm/L	AI 4,2% 355 mOsm/L	AI 2,84% 323 mOsm/kg H2O	AI 4,4% 104 mOsm/L
Osmolalidad		394 mOsm/kg H2O		

No existe un consenso sobre cuando iniciar la fortificación, en qué pacientes realizarla ni sobre cuál es la mejor estrategia de fortificación. De tal manera que cada Unidad de Neonatología presenta su propio protocolo de fortificación. En una encuesta realizada a Unidades de neonatología de nuestro país de nivel II y III (82), vemos como la práctica totalidad de las unidades neonatales (96%) fortifican la leche materna, pero se objetiva que existe variabilidad en los protocolos de fortificación de leche materna. Ver tabla 4.

**Tabla 4: Fortificación de leche materna en Unidades Neonatales de España. Tabla de Alonso-Díaz y cols. (82) con el permiso de Elsevier.**

Unidades	Todos (N= 93) n (%)	Nivel II (N= 17) n (%)	Nivel III (N= 76) n (%)	p
<i>Inicio de alimentación enteral:</i>				
< 6 h de vida	43 (46)	10 (58,9)	33 (43)	NS
<12 h de vida	19 (20)	3 (17,6)	16 (21)	
<24 h de vida	24 (25)	4 (23,5)	20 (26)	
<48 h de vida	7 (7)	0	7 (10)	
<i>Cantidad máxima de leche materna en prematuro estable <math>\geq 180</math> ml/kg/día</i>	82 (89) (n = 92) <sup>a</sup>	12 (70) (n = 17) <sup>a</sup>	70 (93) (n = 75) <sup>a</sup>	<b>0,017</b>
<i>Uso de leche donada</i>	24 (25)	1 (5)	23 (30)	NS
<i>Fortificación habitual</i>	89 (96) (n = 92) <sup>a</sup>	15 (88) (n = 17) <sup>a</sup>	74 (98) (n = 75) <sup>a</sup>	NS
<i>Prematuros subsidiarios de fortificar:</i>				
Todos	17 (18)	4 (25)	13 (17,5)	NS
<1.500 g o <32 semanas	70 (78)	12 (75)	58 (78,5)	
1.000 g o <28 semanas	3 (3) (n = 90) <sup>a</sup>	0 (n = 16) <sup>a</sup>	3 (4) (n = 74) <sup>a</sup>	
<i>Criterio para iniciar la fortificación:</i>				
A partir de una cantidad fija de nutrición enteral	82 (92)	15 (88)	67 (93)	NS
la curva ponderal es mala	7 (7) (n = 89) <sup>a</sup>	2 (11) (n = 17) <sup>a</sup>	5 (7) (n = 72) <sup>a</sup>	
<i>Criterios para modificar la fortificación:</i>				
analíticos	28 (36)	5 (29)	23 (38)	NS
Curva de peso	46 (59)	10 (58)	36 (60)	
de la leche	3 (3) (n = 77) <sup>a</sup>	2 (11) (n = 17) <sup>a</sup>	1 (1) (n = 60) <sup>a</sup>	
<i>Uso de fortificante proteico</i>	9 (9) (n = 92) <sup>a</sup>	0 (n = 17) <sup>a</sup>	9 (12) (n = 75) <sup>a</sup>	NS
<i>¿Cómo se fortifica a prematuros con mala curva ponderal al alta y lactancia materna exclusiva?:</i>				
Fórmula de prematuros	65 (69)	14 (82)	51 (67)	NS
Fortificante en leche materna	26 (27)	4 (23)	22 (28)	
Leche materna del final de la extracción	12 (12)	4 (23)	8 (10)	

NS: diferencia no significativa.

<sup>a</sup> Algunas unidades no respondieron a preguntas concretas, por eso la n total se modifica en estas preguntas.

La última revisión Cochrane sobre la fortificación materna es del año 2016 (83), teniendo como objetivo determinar si la fortificación de la leche materna mejora el crecimiento y desarrollo comparado con la LM no fortificada en los RNP sin aumentar el riesgo de efectos adversos tales como la NEC y la intolerancia. En esta revisión se incluyeron 14 estudios con un total de 1071 neonatos.

En la conclusión refieren que estos estudios eran pequeños y de metodología débil. Este meta-análisis muestra una baja evidencia sobre que la fortificación mejore el crecimiento de los RNP durante la hospitalización con un incremento sobre la ganancia ponderal media de 1,81 g/kg/día (CI 95% 1.23-2.4), incremento de longitud de 0,12 cm/semana (CI 95% 0,07-0,17) y aumento del perímetro craneal de 0,08 cm/semana (CI 95% 0,04-0,12). Este meta-análisis no mostró un efecto positivo de la fortificación en el desarrollo. Sólo mostró baja evidencia de que la fortificación no aumentaba la NEC. Los investigadores de esta revisión

Cochrane concluyeron que la LM fortificada comparada con la LM no fortificada no afecta de una manera significativa al pronóstico pero conduce a un ligero aumento del crecimiento durante el ingreso hospitalario. Como a menudo concluyen en las revisiones Cochrane neonatales “no hay evidencia consistente de los efectos a largo plazo sobre el crecimiento y desarrollo” y que “nuevos estudios son necesarios para resolver este tema”.

A pesar de esta desesperanzadora revisión Cochrane, múltiples artículos no incluidos en esta revisión muestran el claro beneficio de la fortificación de la LM, de ahí que cada vez más investigaciones traten de averiguar cuál sería la mejor estrategia de fortificación de la LM.

### **1.5.1 Estrategias para fortificación**

Existen varias estrategias para fortificación de leche materna:

- Fortificación estándar
- Fortificación ajustable al BUN
- Fortificación individualizada basada en el análisis de la LM

#### **FORTIFICACIÓN ESTÁNDAR:**

Es el método más ampliamente utilizado en todas las unidades neonatales (11), y se basa en añadir una cantidad fija de fortificante a un determinado volumen de leche materna, asumiendo que ésta tiene un contenido proteico de 1,5 g/dL.

Este método no tiene en cuenta la variabilidad en la composición de la leche materna a lo largo del tiempo, así como las diferencias de una mujer a otra. De esta manera la cantidad exacta de macronutrientes aportados a estos RNP en la práctica clínica es desconocida. De acuerdo con la variabilidad de evidencia publicada, dosis fijas de fortificante no reúnen la el aporte necesario en el 25-40% de los pacientes. Esto puede contribuir al hecho de que hasta el 58% de los VLBW alimentados con leche materna fortificada presentan restricción del crecimiento postnatal.

Si bien, este método es el más ampliamente utilizado en las unidades neonatales por su sencillez y por estar al alcance de cualquier unidad, ya que no precisa de mediciones especiales ni análisis de leche materna.

Como hemos dicho anteriormente, uno de los principales inconvenientes de este método es la gran variabilidad en la composición de la leche materna, al respecto existe cada vez más bibliografía que lo demuestra como es una reciente publicación de Demmelmair y cols. (84), en el que describen como el contenido energético de la LM muestra una gran variación interindividual de 50 a 86 kcal/100mL. La variación calórica refleja fundamentalmente la diferencia en el contenido en grasas, pero también proteico y en menor medida de lactosa (85).

Otro factor que también influye en la variabilidad de la composición de la leche materna es el tiempo, en particular disminuye el contenido proteico mientras que aumenta el contenido en grasas (86).

Otros factores implicados son la edad gestacional, patología materna como la diabetes o malnutrición, genotipo y dieta materna.

Existe un meta-análisis de Gidrevicz y cols. (87) que explica cómo cambia la composición de la LM a lo largo del tiempo y según la edad gestacional (diferencia LM de RNT y LM de RNP). Siendo estos cambios más notables en cuanto al contenido proteico que disminuye después del nacimiento para ser la mitad que el calostro a los 6 meses. El descenso del contenido proteico y la diferencia con la edad postnatal para los RN a término y pretérmino fue similar. Aunque las diferencias entre estos dos grupos fueron estadísticamente significativas en varios puntos a lo largo del tiempo, clínicamente sólo tienen importancia en los primeros días postnatales. El cambio más llamativo en los componentes de la leche materna entre el calostro y la LM madura fue el descenso de las proteínas y el aumento de la grasa tanto en RN término como pretérmino.

**Tabla 5: Cambio en la composición de la leche materna en RNP y a término. Tabla de Gidrevicz y cols. (87). Licencia Creative Commons.**

<b>Preterm</b>	<b>Energy (kcal)</b>	<b>Protein (g)</b>	<b>Fat (g)</b>	<b>Calcium (mg)</b>	<b>Phosphorus (mg)</b>
1 <sup>st</sup> week	60 (45–75)	2.2 (0.3–4.1)	2.6 (0.5–4.7)	26 (9–43)	11 (1–22)
2 <sup>nd</sup> week	71 (49–94)	1.5 (0.8–2.3)	3.5 (1.2–5.7)	25 (11–39)	15 (8–21)
Week 3/4	77 (61–92)	1.4 (0.6–2.2)	3.5 (1.6–5.5)	25 (13–36)	14 (8–20)
Week 10/12	66 (39–94)	1.0 (0.6–1.4)	3.7 (0.8–6.5)	29 (19–38)	12 (8–15)
<b>Term</b>	<b>Energy (kcal)</b>	<b>Protein (g)</b>	<b>Fat (g)</b>	<b>Calcium (mg)</b>	<b>Phosphorus (mg)</b>
1 <sup>st</sup> week	60 (44–77)	1.8 (0.4–3.2)	2.2 (0.7–3.7)	26 (16–36)	12 (6–18)
2 <sup>nd</sup> week	67 (47–86)	1.3 (0.8–1.8)	3.0 (1.2–4.8)	28 (14–42)	17 (8–27)
Week 3/4	66 (48–85)	1.2 (0.8–1.6)	3.3 (1.6–5.1)	27 (18–36)	16 (10–22)
Week 10/12	68 (50–86)	0.9 (0.6–1.2)	3.4 (1.6–5.2)	26 (14–38)	16 (9–22)

Estimates as  $\pm$  2 standard deviations assumed no skew. Energy values were bomb calorimeter measured values except for 10–12 weeks, which were calculated values. Protein values are true measured protein, not based on total nitrogen content.

Otro aspecto importante es la variabilidad en la composición de la leche materna de una madre a otra. La siguiente gráfica realizada a partir del análisis proteico de LM de madres de RNP muestra de una manera evidente como la concentración de proteínas es más variable las primeras semanas de lactancia, con concentraciones que varían de los 1.6 a los 0.8 g/dL (11). Esta variación va disminuyendo a partir de aproximadamente de las 6 semanas estabilizándose estas cifras entre 0.8-1 g/dL. A partir de este momento el contenido proteico es muy similar al de la LM de madres de RN a término.

Por todo ello diversos estudios concluyen como este tipo de fortificación no aporta las suficientes proteínas para el 25-40% de los RNP (76)(77).



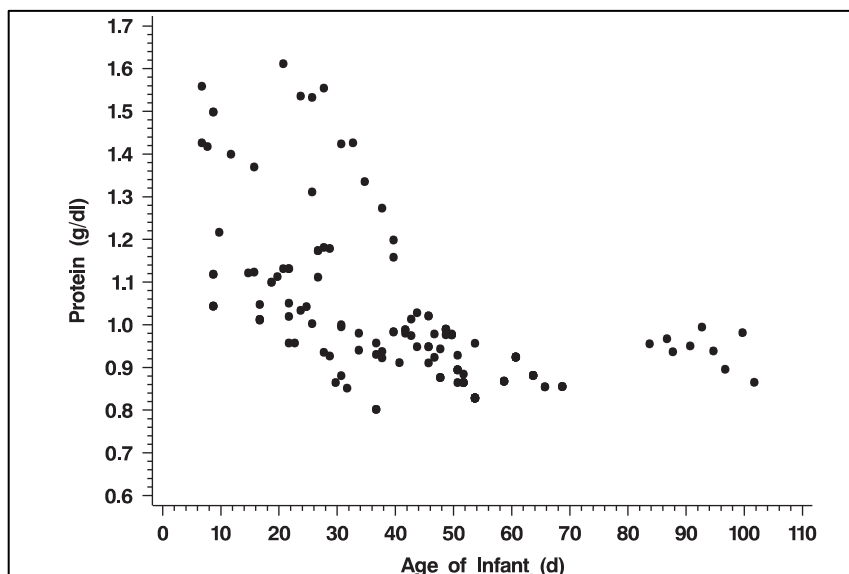


Figura 4: Contenido proteico de la LM a lo largo del tiempo. Figura de Ziegler y cols. (11) con el permiso de Karger Publishers.

#### **FORTIFICANTE AJUSTABLE AL BUN:**

Por este método la cantidad de fortificante o proteína que se añade a la leche materna se establece en base a medidas de BUN (nitrógeno ureico en sangre) asumiendo que los cambios en este parámetro se basan en la cantidad de proteína recibida con la nutrición.

En este método de fortificación descrito por Arslanoglu y cols. (88) se realiza la medición de BUN dos veces por semana, si el valor de BUN está por debajo de 9 mg/dL, se añade más proteína a la fortificación; si por el contrario se encuentra por encima de 14 mg/dL se reduce el aporte proteico; si el valor se encuentra entre 9 y 14 mg/dL no se hace ninguna modificación en la dieta.

En un estudio previo de Arslanoglu (89) se realizaron dos grupos: uno con fortificación standard y otro con ajustable. El volumen de LM recibido fue igual para ambos grupos, al igual que el aporte de grasas y calorías, sin embargo el aporte proteico recibido fue mayor para el grupo de fortificación ajustable. La ganancia ponderal así como el crecimiento del perímetro craneal fue superior para dicho grupo. El crecimiento en longitud también fue superior para el grupo de fortificación ajustable, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El aporte proteico estuvo significativamente correlacionado con la ganancia ponderal y el aumento del perímetro craneal. Pero esta relación no se encontró con el aporte de grasas y energía. En ambos grupos se monitorizaron los niveles de albúmina y creatinina no obteniéndose diferencias entre ambos grupos.

En un estudio realizado posteriormente por este mismo grupo (90) se comparó el contenido real de macronutrientes mediante cuantificación analítica y el contenido asumido, es decir, el teórico, este estudio demostró que el contenido real era inferior, especialmente el



contenido proteico, lo que demuestra el descenso en la cantidad de proteínas de la leche materna a medida que el tiempo progresa. Según estos datos, los pacientes recibían sobre 0,6-0,8 g/kg/día de proteínas menos de lo estimado. Los fortificantes, contienen múltiples nutrientes, por lo que para aumentar el aporte proteico también tendríamos que administrar más cantidad del resto de nutrientes y por otro lado incrementaríamos la osmolaridad.

Actualmente se están comercializando nuevos fortificantes en los que sólo se ha aumentado la cantidad de proteínas, lo que podría representar una solución a este problema.

Otro grupo que utilizó la fortificación ajustable fue el de Biasini y col. (43)(44) los cuales realizaron dos grupos: uno control con aporte proteico estándar y otro con aporte proteico elevado, en el último usaron los niveles de Urea como valor determinante para mantener, disminuir o incrementar el aporte proteico. Una de las conclusiones de este estudio es que uno de los más beneficiados de mayor suplemento son los menores de 30 semanas, y que el crecimiento es mayor en cuanto a longitud y perímetro craneal que en peso. Por otro lado en el grupo de alto aporte el desarrollo neurológico a los 3 y 12 meses de EGC era superior en el grupo de alto aporte respecto al control.

Uno de los puntos críticos que plantea este estudio es cuando se alcanza la tolerancia total al pecho, este momento suele ocurrir a partir de las 35-36 semanas, y ya no se puede fortificar la leche materna, sin embargo los nutrientes y factores de crecimiento probablemente continúen regulando el desarrollo neurológico hasta las 42 semanas.

El principal inconveniente de este método es si las cifras de BUN son un reflejo del aporte proteico, ya que como demuestran diversos estudios (ver apartado BUN) no existe una gran relación entre el aporte de aas/proteico y los niveles de BUN.

### **FORTIFICACIÓN INDIVIDUALIZADA:**

Se basa en el análisis nutricional de la LM y en función de los resultados añadir los nutrientes necesarios para alcanzar los niveles deseados. Esta técnica supone un mayor gasto sanitario y trabajo más laborioso, y lo que es más importante, la imposibilidad de realizarlo a tiempo real.

Una ventaja importante a la hora de la fortificación individualizada en comparación respecto a la fortificación estándar es saber si el contenido proteico teórico de la LM es similar al contenido proteico real (mediante el análisis de LM), ya que como hemos comentado anteriormente, la composición de la LM varía de una madre a otra y también varía dentro de la misma madre con el tiempo.

Existen diversos estudios que tratan de analizar los posibles beneficios de este método, obteniendo diferentes resultados según el grupo.

En un estudio realizado por Rochow y cols. (76): Estudio prospectivo en el que tomaron 10 RNP que recibían LM exclusiva, eran incluidos en el estudio cuando recibían la LM

fortificada a las dosis estándar y el período de intervención era como mínimo de 3 semanas, y se mantenía hasta alcanzar las 36 semanas de EGC. Hacían análisis de la LM cada 12 horas para calcular su contenido en grasas, proteínas e hidratos de carbono; posteriormente se fortificaba y a continuación se añadía la cantidad de macronutrientes necesarios para alcanzar las recomendaciones nutricionales de estos RNP. Todas las muestras de LM fortificada precisaron más aporte de proteínas e hidratos de carbono para alcanzar los niveles deseados. Por otro lado hubo una relación lineal entre el crecimiento y el aporte de LM con fortificación individualizada, los RNP que recibieron la fortificación estándar no presentaron esta relación; siendo sin embargo el volumen de LM recibido en los niños de fortificación individualizada fue menor al de un grupo control, ya que al llevar los aportes óptimos no requería mucho aumento de volumen.

Este mismo grupo realizó en 2015 otro estudio observacional (91) en el que se analizaban muestras de LM que habían sido preparadas para RNP con una EG media de 26 semanas, se medían los niveles de proteínas, grasas e hidratos de carbono y se ajustaban a las recomendaciones de la ESPGHAN. En base al análisis nutricional de la LM, este análisis se realizaba de 1 a 7 veces a la semana según el grupo. Las mediciones de dos veces a la semana permitieron un aporte de macronutrientes con una diferencia de  $\pm 5\%$  respecto a los niveles deseados concluyendo que realizando el análisis 2 veces por semana sería suficiente para alcanzar un aporte nutricional adecuado acompañado de un aceptable coste-beneficio.

Polgerber y cols. fortifican con proteína o fortificante bovino para alcanzar un aporte proteico de 3,5 g/kg/día basado en el peso del RN, volumen aportado, tolerancia y cantidad de proteína contenida en la LM no obteniendo diferencias entre ambos grupos.

Halleux y cols. (92) analizaban la LM de madres de RNP y de donantes y las fortificaban usando un suplemento proteico (hasta 4,3 g/kg/día) y suplemento lipídico (hasta 4 g/kg/día) y demostraron menos variación en el aporte proteico que el que tenían utilizando la fortificación estándar.

McLeod y cols. (93) realizaron un estudio randomizado en la UCIN del King Edward Memorial Hospital en Australia que trata de demostrar la hipótesis de que el crecimiento y composición corporal de los RNP está más cerca del crecimiento intrauterino si la fortificación se basa en el análisis de la LM para alcanzar los aportes proteicos necesarios según la EG y el peso al nacimiento que utilizando una composición de LM teórica para intentar alcanzar unos valores de proteínas y energía. Como resultados se concluyó que la nutrición y el crecimiento no mejoraban con la fortificación individualizada (observaron un valor de proteínas, grasas y energía reales superiores al asumido), y que por otro lado, se trataba de un trabajo muy laborioso, que precisaba frecuentes análisis de las muestras y precisión del equipo utilizado, por lo que su uso es muy limitado en la práctica clínica.

Otro estudio muy interesante es el de Reali y cols. (94) en el que hacían fortificación individualizada obteniendo ratios de crecimiento superiores al feto intraútero ( $>15$  g/kg/día), sin embargo a pesar de esta velocidad de crecimiento al alta todos permanecían en percentiles

similares al ingreso.

Un estudio muy reciente de Macedo y cols. (95) muestran que el contenido proteico, graso y calórico real de la LM es inferior al asumido, por lo que es importante la fortificación individualizada para aportar los nutrientes necesarios, si bien este estudio presenta las mismas conclusiones que anteriores, que la fortificación individualizada es un método muy laborioso y la disponibilidad del analizador de LM no está al alcance de todas las unidades neonatales; y que más estudios que comparen la fortificación individualizada con la estándar son necesarios para establecer unas pautas de fortificación seguras.

### **1.6 IGF-1 E IGFBP-3 EN RELACIÓN CON EL CRECIMIENTO Y ESTADO NUTRICIONAL DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO**

Los índices de monitorización del estado nutricional, tales como las concentraciones séricas de albúmina, prealbúmina, transferrina y la proteína fijadora del retinol, no reflejan de una manera sensible las alteraciones rápidas en el crecimiento y estado nutricional de los RNP.

La albúmina sérica tiene una vida media de 2-3 semanas, que es demasiado lenta para monitorizar las intervenciones nutricionales a corto plazo, la prealbúmina, con una vida media de unos pocos días y la proteína transportadora del retinol, con una vida media de aproximadamente 12 horas, son marcadores sensibles, pero no óptimos. Por ello, es importante identificar marcadores que den una respuesta rápida a las intervenciones nutricionales en RNP.

El IGF-1 (factor de crecimiento insulínico-1) es un polipéptido de síntesis fundamentalmente en el hígado, aunque también puede ser producido por distintos tejidos como la placenta, corazón, pulmón, riñón,... y su producción está estimulada por la hormona del crecimiento. Estimula la división y el crecimiento celular, la absorción de glucosa y la síntesis proteica.

Existe una gran familia de proteínas de transporte de los IGFs, proteínas fijadoras de la IGF: insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs), que modulan la vida media de los IGFs e incluso parecen modular la interacción de los IGFs con su receptor o incluso parecen ejercer acciones directas sobre la proliferación celular. Se han descrito 6 principales IGFBPs, numeradas de la 1 a la 6, siendo la más abundante en sangre periférica la IGFBP-3.

La IGF-1 representa un importante factor de crecimiento fetal, que es esencial para el crecimiento y el desarrollo cerebral (96). Los niveles normales de IGF-1 fetales han podido ser determinados mediante cordocentesis. Las concentraciones en el feto de IGF-1 están relacionadas con el aporte de glucosa a través de la placenta, si se produce un aumento de glucosa en el feto, incrementa la secreción de insulina, lo que a la vez estimula la producción fetal de IGF-1. Las concentraciones de IGF-1 en sangre de cordón aumentan según incrementa la edad gestacional al nacimiento.

Al igual que antes del nacimiento las concentraciones de IGF-1 dependen de la insulina, postnatalmente hay un cambio progresivo a depender de la hormona del crecimiento, aunque el eje GH/IGF-1 depende en parte de la nutrición y la insulina.

La interrupción del aporte nutricional por parte de la placenta después del nacimiento, es seguido de una disminución de los aportes de IGF-1, lo que sugiere una producción endógena baja (97). El comportamiento de la IGF-1 es diferente para RNT que para RNPT. Mientras que los RNT alcanzan valores de IGF-1 normales pocas semanas después del nacimiento, los RNP mantienen niveles inferiores durante más tiempo (98). Tanto la IGF-1, como la IGFBP-3 están relacionadas con el crecimiento postnatal temprano en los RNP estando involucradas en la regulación del crecimiento y desarrollo cerebral en el RN al igual que lo hacían en el feto (99)(100). Esta relación con el crecimiento postnatal temprano se establece tanto con el aumento de peso como de longitud.

Los niveles circulantes de IGF-1 reflejan el aporte nutricional y sus niveles varían rápidamente cuando se modifican estos aportes. Las IGFBPs modulan la biodisponibilidad de IGF-1 (aproximadamente el 98% de la IGF-1 se encuentra unido a IGFBPs) y están reguladas por el aporte nutricional tanto en lactantes como en niños y adultos. Estos resultados sugieren por tanto que estos péptidos pueden ser útiles como marcadores para la evaluación del crecimiento postnatal y del estado nutricional de los recién nacidos pretérminos.

Estudios en recién nacidos sanos a término y en RNP muestran que los niveles séricos de IGFBPs están regulados por la edad gestacional y el aporte nutricional (101)(102)(103)(104). Uno de estos estudios es el de Smith y col (105) que concluye que los niveles de IGF-1 y de IGFBP-3 están en relación con la edad gestacional y los días de vida del recién nacido, siendo estos niveles más bajos en RNP y en primeros días de vida. Por otro lado cuanto mayor ingesta calórica y proteica, mayores son los valores de IGF-1 y de IGFBP-3, siendo más importante la relación del aporte proteico en la dieta con la regulación del IGF-1 que con la del IGFBP-3.

En un estudio realizado en Helsinki (106) se realizaron controles somatométricos (peso, longitud y PC) y niveles de IGF-1 e IGFBP3 semanales, así como se calcularon aportes nutricionales diarios. Sus principales hallazgos fueron que el aporte nutricional no afectaba al crecimiento ni a los niveles de IGF-1 durante el período postnatal inmediato (desde nacimiento hasta valor más bajo de peso); mientras que el crecimiento y los niveles de IGF-1 sí se veían afectados por el aporte nutricional durante una siguiente fase de crecimiento (desde peso más bajo hasta las 35 semanas de EGC).

En los RNP durante la fase postnatal temprana existen diversos estudios que sugieren que una adecuada nutrición no es suficiente para mantener los valores de IGF-1 similares a los del feto, lo que podría indicar una insuficiente producción endógena. La leche materna transmite IGF-1, actuando como un factor de maduración intestinal, un trabajo reciente (107) estudió si la LM afectaba a los niveles de IGF-1 como se había demostrado en estudios animales (108)(109), contrariamente, en los RNP no parece que la LM aumente estos niveles.

Otros factores que influyen en los niveles son (110):

- El sexo, siendo los niveles en varones inferiores a los de las mujeres.
- Peso al nacimiento, a mayor peso, mayores niveles, de tal manera que los recién nacidos de bajo peso o con RCIU presentaban valores inferiores. Así como a mayor pérdida ponderal tras nacimiento, niveles más bajos.
- Niveles muy bajos seguidos de un aumento escaso posteriormente, podrían predisponer al desarrollo de ROP, siendo cuanto más duraderos estos niveles bajos, más severa la retinopatía (111). Esto se debe a que la vascularización de la retina del RNP está incompleta, tras nacimiento el desarrollo vascular de la retina está comprometido por los niveles bajos de IGF-1, por lo que la vascularización normal se ve retrasada. Estudios realizados en ratas después de provocarles retinopatía inducida por oxígeno, presentan menos retinopatía tras tratamiento con IGF-1 (112).
- También se ha encontrado relación entre la IGF-1 y el neurodesarrollo en RNP, de tal manera que valores postnatales bajos de IGF-1 en RNP se asocian con peor evolución neurológica. El perímetro cefálico está relacionado con los niveles de IGF-1 en estos RNP (113).
- En recién nacidos prematuros extremos, valores inferiores de IGF-1 durante las semanas posteriores al nacimiento, se han asociado al desarrollo de DBP posteriormente, independientemente de la edad gestacional y del peso al nacimiento. Mencionar que la relación en RNP entre el aporte nutricional y los niveles de IGF-1 han mostrado diferencias en aquellos RNP con DBP y sin DBP. Los RNP sin DBP hay asociación entre los valores de IGF-1 y el aporte nutricional (calórico y proteico) y el aumento de peso, mientras que en aquellos con DBP sólo existe asociación con el aumento de peso, pero no con el aporte nutricional (114).

Por lo tanto, tras un parto pretérmino, caen los niveles de IGF-1 y estos niveles permanecen bajos de semanas a meses. Esto puede traducirse en una supresión del desarrollo durante este período que correspondería con el tercer trimestre de gestación, debido a una pérdida de la acción de la IGF-1 durante este tiempo. En vista de los resultados de todos estos estudios se puede decir que los niveles séricos bajos de IGF-1 en RNP se han asociado a mayor morbilidad, necesitando estudios futuros para conocer si una terapia sustitutiva con IGF-1 sería beneficiosa.

## **1.7 PERFIL DE AMINOÁCIDOS EN EL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO**

Desde la aparición del cribado neonatal para la fenilcetonuria hace ya 50 años en España, la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) ha ido aumentando el número de metabolitos para ser añadidos al estudio de los errores innatos del metabolismo (EIM).

En Galicia se realiza desde el año 1978 el “Programa gallego para la detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas en período neonatal”, que a lo largo de los años ha ido aumentando el número de metabolitos analizados, así como de enfermedades detectadas. Desde julio del año 2000 el laboratorio cuenta con la técnica de MS/MS que permite identificar acilcarnitinas (ACs) derivadas del metabolismo mitocondrial de los compuestos acil-CoA, diferentes grupos de aminoácidos y la galactosa 1-fosfato. En el Anexo 1 (“Patologías detectadas por el programa de detección temprana de enfermedades endocrinas y metabólicas”), se pueden ver las enfermedades diagnosticadas desde su inicio en el año 1978 hasta el año 2015.

La nutrición es una interacción entre los aportes que suministramos (hidratos de carbono, proteínas y grasas), vía de administración (enteral o parenteral), cómo se utiliza para obtener energía y crecimiento, y cómo cada componente nutricional se metaboliza. Todas estas interacciones tienen sus efectos adversos, y éste problema es especialmente más importante en los recién nacidos más inmaduros.

Los niveles de aas y ACs varían con el peso al nacimiento, edad gestacional y edad en el momento de recogida de la muestra (115). Sin embargo, el conocimiento sobre los niveles de aas y ACs en recién nacidos pretérmino es muy limitado. Si las concentraciones de aas y ACs en estos RNP nos pueden ofrecer alguna información sobre el estado metabólico y nutricional es todavía no bien conocido.

Aunque el cribado metabólico se aplica también a RNP, los rangos de normalidad para los niveles de aas no están todavía bien establecidos y no hay suficientes datos sobre los perfiles de aas y ACs en RNP (116).

Debido a la inmadurez hepática, renal y adrenal, los RNP pueden tener un mayor número de resultados fuera del rango normal como ya ha sido descrito (117).

Valores de corte específicos para cada edad podrían reducir la frecuencia de falsos positivos porque frecuentemente están relacionados con la prematuridad.

### **1.7.1 Influencia de la edad gestacional y peso al nacimiento en el perfil de aas:**

Hay pocos estudios sobre los niveles de aas en relación a la edad gestacional y/o peso al nacimiento y con resultados diversos.

Zytkovicz y cols. (118) realizaron un estudio en el que revisaron los neonatos con valores alterados de aas y ACs en su población, observando que el 56% de los recién nacidos con



valores alterados de aas se encontraban ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos o eran pretérmino <1500 g, siendo esta subpoblación sólo el 5% de la población total de RN estudiados. La edad del RN era otro factor importante a tener en cuenta a la hora de valorar los resultados porque el intervalo de referencia para algunos marcadores puede cambiar a lo largo de las primeras semanas de vida. Concluyen que hay que establecer unos valores de referencia que se ajusten a la edad y peso del RN, estableciendo valores propios de referencia para esta población, de esta manera los falsos positivos se verían muy reducidos. Por otro lado también concluyen que el 21% de los pacientes con EIM pertenece a este grupo, lo que significa que hay mucha mayor prevalencia de este tipo de patología en estos RN que en la población general. De ahí la necesidad de realizar repetidos cribados metabólicos hasta el alta hospitalaria.

El grupo de Clark y cols. (119) de Florida realizó un artículo en el que describe la influencia de la edad gestacional y edad cronológica en el perfil de aas y ACs de los RNP, encontrando que en el 21% de estos RNP había valores alterados de aas, estas alteraciones eran más llamativas cuanto mayor era la prematuridad, teniendo el 29% de RNP menores de 26 semanas un perfil de aas alterado, mientras que en los mayores de 29 se alteraba en el 17%. Estas alteraciones eran más frecuentes los primeros días de vida, si los comparáramos con una muestra extraída a los 28 días de vida.

Por lo que los RNP parecen ser metabólicamente diferentes de los RNT, esta variabilidad hace imposible definir valores de normalidad sin corregir con la edad gestacional y días de vida.

Otro estudio es el de Mandour y cols. (120) que estudiaron los cambios en los perfiles de aas y ACs a lo largo de las dos primeras semanas de vida en RNP para encontrar las diferencias con los valores de los RN a término que precisasen cambios en los puntos de corte para la detección de enfermedades metabólicas. Se encontró que los valores de aas eran superiores al 5º día de vida que a las dos semanas, a excepción de la valina. También se encontró que los RNP con alimentación plena a las 2 semanas presentaban valores de aas superiores que los alimentados parcialmente para la tirosina y la leucina/isoleucina. También los niveles de casi todos los aas el 5º día de vida eran superiores de manera estadísticamente significativa para los RNP que para los controles; y dentro del grupo de los RNP los valores de la mayoría de los aas eran superiores para los RNP de peso adecuado que para los bajos pesos.

Otro estudio fue el realizado por la Universidad de Iowa (121) que también muestra valores aumentados de aas como arginina, leucina, metionina, fenilalanina y valina para los RNP.

Por el contrario en un reciente estudio de Qian Liu y cols. (122) que comparaba los niveles de aas y ACs de RNP (<37 semanas), Pequeño para edad gestacional (< percentil 10) y bajo peso (< 2500 g) con los recién nacidos a término acordes a edad gestacional. Los niveles de aas y ACs eran más bajos en los RNP y bajo peso (probablemente refieren por una

insuficiente absorción de nutrientes); sin embargo eran superiores en los pequeños para edad gestacional cuando se comparaban con los recién nacidos a término acordes con su edad gestacional.

Estas diferencias en los valores de los metabolitos de los RNP han sido incluso utilizadas por obstetras para la estimación de la edad gestacional de recién nacidos prematuros en los que no se ha determinado EG por ecografía prenatal. Para ello han utilizado el cribado metabólico realizado en primera semana de vida junto con otros datos como el peso al nacimiento y horas de vida cuando se realiza la prueba. Siendo este dato de ayuda, siempre apoyado por las escalas de Ballard o Dubowitz (123)(124).

### **1.7.2 Influencia del aporte proteico en el perfil de aminoácidos:**

Existe relación entre el aporte proteico en los RNP y sus niveles de aas en sangre. En un estudio realizado por el grupo de Clark y cols. (125) en el que comparan los perfiles de aas (en el momento de randomización, a la semana y a los 28 días de vida) en dos grupos de RNP (uno con aporte de aas de 2,5 g/kg/día y otro con 3,5 g/kg/día) obtienen como resultados que no observan diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de aas en la 1ª muestra; a los 7 días de vida los niveles de múltiples aas eran superiores para el grupo de alto aporte; y a los 28 días de vida los niveles de tirosina eran superiores en el grupo de alto aporte. Ninguno de los niveles de aas era inferior en el grupo de alto aporte. Sin embargo en este estudio, un aporte de proteínas más elevado no se traducía en un mayor crecimiento; por otro lado el grupo de alto aporte se acompañaba de niveles mayores de BUN a la semana de vida. En ambos grupos, algunos niveles de aas se encontraban por encima del percentil 90 y por debajo del percentil 10 comparado con niveles de RN a término. Aunque ninguno de los valores alcanzó cifras para ser diagnósticas de algún error innato del metabolismo.

El grupo de Blanco y cols. en Texas (126) realizó un estudio similar al anterior con dos grupos con distinto aporte parenteral de aas (unos con un aporte máximo de 3 g/kg/día y el otro con un aporte máximo de 4 g/kg/día) realizando niveles de aas en plasma, los días 1, 3 y 7 de vida. Siendo en el grupo de alto aporte los niveles de aas esenciales más elevados que en el otro grupo. No siendo así para algunos aas no esenciales. Los RNP con los valores más elevados de aas eran demográficamente similares a los de los niveles más bajos, estando la gran mayoría en el grupo de alto aporte. Por otro lado los RNP <26 semanas presentaban valores más elevados de Glutamina, Tirosina, Histidina e Isoleucina. Este grupo también compara sus resultados con los del grupo de Clark y cols., observándose mayores niveles de aas en el grupo de Blanco debido a un mayor aporte proteico. Ver Figura 5.

Otro grupo que evaluó la relación entre los aportes nutricionales y las concentraciones de aas en sangre en el RNP es el de Strommen y cols. (127), objetivándose valores más elevados de aas en el grupo de intervención que recibió mayor aporte proteico. Este mismo grupo analizó si los niveles aumentados de aas estaban relacionados con una mayor velocidad de crecimiento, observándose que sí existía esta relación (128), pero la correlación entre los



niveles de aas y la velocidad de crecimiento era superior en el grupo control que en el de intervención.

También hay que tener en cuenta que los recién nacidos pretérmino alimentados con LM reciben un aporte de aas distinto a los RN a término. Como ya hemos mencionado anteriormente el perfil de aas en la LM varía en función del momento de lactancia (disminuye con el tiempo) y en función de la edad gestacional del RN (valores de aas superiores en madres de RNP) como muestra una revisión de distintos estudios en el que se observa como los valores totales de aas en LM de prematuro son superiores a los de LM de RN a término, lo que probablemente influirá en su perfil de aas en sangre y orina (129).

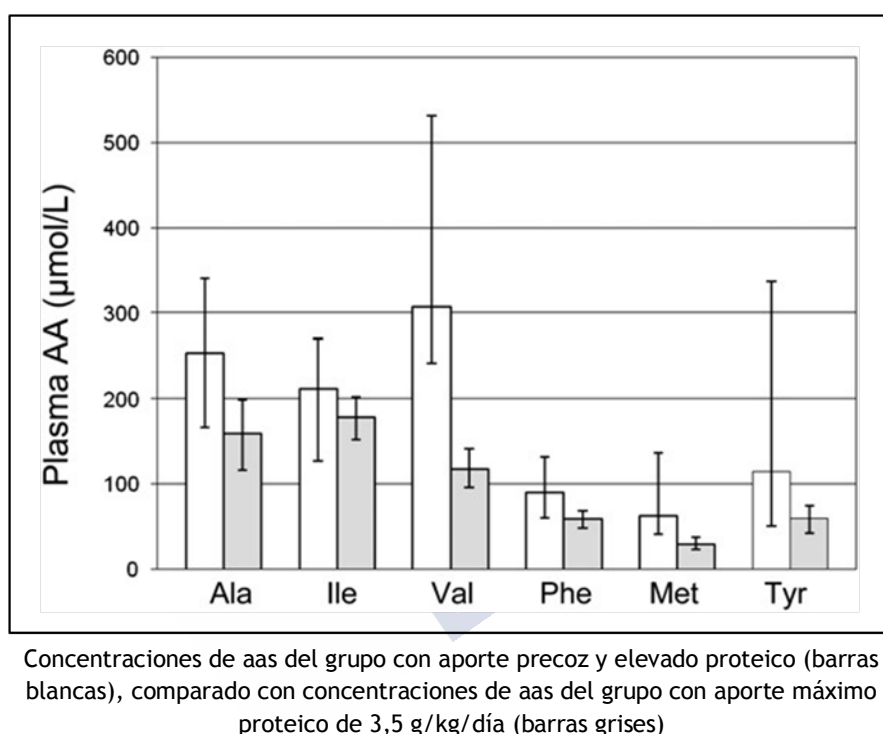


Figura 5: Niveles de aminoácidos según el aporte proteico. Figura de Blanco y cols. (126) con el permiso de Elsevier.

### 1.7.3 Relación entre el nivel de aminoácidos y morbilidades del RNP

Por otro lado, casi no se ha estudiado si existe relación entre valores alterados de los metabolitos y otras patologías frecuentes asociadas a la prematuridad.

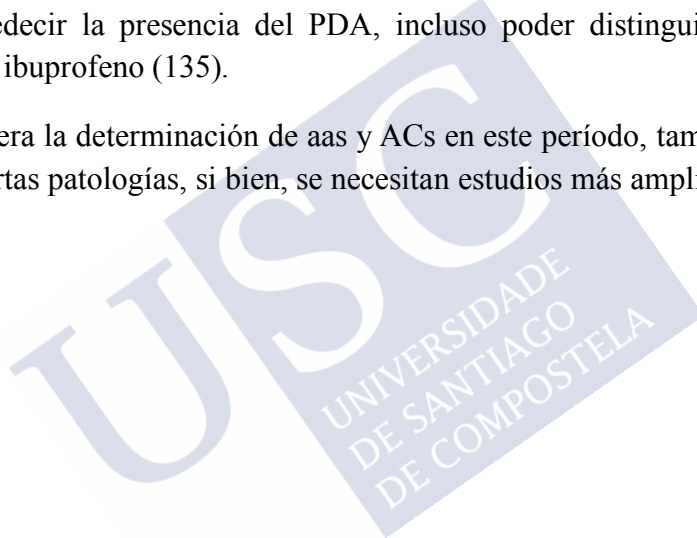
Entre las asociaciones más conocidas está la hipotirosinemia del prematuro y su relación con el neurodesarrollo durante la infancia (130); si bien estudios posteriores han objetivado que esta asociación ya desaparece en la edad adulta o incluso antes durante la edad escolar (131)(132).

La depleción de ciertos aas se ha asociado con un aumento en el riesgo de infección como es el caso de los niveles bajos de arginina (133), a través de la hipótesis de que unos niveles bajos de arginina ante una colonización bacteriana, es un factor limitante para una adecuada respuesta inmune, aumentando la susceptibilidad a infecciones. También la glutamina tiene efectos beneficiosos al estimular la maduración inmunitaria y disminuir la apoptosis celular.

En un estudio realizado en la Universidad de Iowa (134) se encontró asociación entre valores elevados de fenilalanina y el síndrome de distrés respiratorio de manera estadísticamente significativa.

También se estudió la relación entre los valores de aas y ductus arterioso persistente (PDA) encontrándose niveles elevados de fenilalanina, metionina, valina y leucina (aunque no de manera significativa) en pretérminos con ductus arterioso persistente. Como la primera determinación de sangre y orina se realiza en los 3-4 primeros días de vida, puede ser de utilidad para predecir la presencia del PDA, incluso poder distinguir respondedores y no respondedores al ibuprofeno (135).

De esta manera la determinación de aas y ACs en este período, también serían de utilidad para predecir ciertas patologías, si bien, se necesitan estudios más ampliados para definir estas características.





# 2

## **Justificación y Objetivos**

---



## **2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

### **2.1 JUSTIFICACIÓN**

Aunque existe mucha bibliografía sobre la alimentación del recién nacido pretérmino, en cuanto a tipo de lactancia y aporte proteico, todavía existe cierta controversia entre los distintos autores sobre el método ideal de fortificación y los efectos secundarios de un aporte proteico elevado así como si repercute en el crecimiento y ganancia ponderal durante el ingreso.

Por otro lado hay pocos estudios que muestren los valores normales de aminoácidos en sangre en función de la edad gestacional y días de vida del RNP, y todavía menos estudios que relacionen el aporte proteico enteral con el nivel de aminoácidos.

Un mayor conocimiento que relacione el aporte proteico con los niveles en sangre de los aminoácidos, así como su influencia en la ganancia ponderal y crecimiento, permite optimizar la nutrición de estos recién nacidos pretérmino en las unidades de neonatología.

## 2.2 OBJETIVOS

### 2.2.1 Objetivo principal

- Analizar cómo el diferente aporte proteico influye en el perfil de aminoácidos de los recién nacidos pretérminos ingresados en nuestra unidad así como en su ganancia ponderal y crecimiento.

### 2.2.2 Objetivos secundarios

- Analizar si con nuestro protocolo de fortificación estándar estamos aportando las proteínas y calorías necesarias según las recomendaciones de la ESPGHAN para un crecimiento adecuado.
- Analizar si el mayor aporte proteico se refleja en datos analíticos (BUN y niveles de proteínas totales).
- Analizar cómo influye el aporte proteico durante el ingreso en los valores de IGF-1 e IGFBP-3.
- Analizar qué otros factores o patologías influyen en los valores de IGF-1 e IGFBP-3.
- Analizar si la prematuridad y los días de vida del paciente influyen en el perfil de aminoácidos.
- Analizar en qué grupo de pacientes se encontraban más alteraciones en los valores de aminoácidos.



3

## **Material y Métodos**

---





## **3 MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

#### **3.1.1 Tipo de estudio**

Ensayo clínico aleatorio con enmascaramiento a ciegas por terceros y controlado. El ensayo consta de tres brazos.

Los brazos del estudio están compuestos por un grupo de recién nacidos pretérmino con lactancia materna exclusiva fortificada con un aporte proteico estándar (3,5 g/kg/día), otro grupo de lactancia materna exclusiva fortificada con un mayor aporte proteico en base a últimas recomendaciones (4-4,5 g/kg/día) (136), y un tercer grupo de recién nacidos pretérmino alimentados exclusivamente con fórmula artificial.

#### **3.1.2 Población de estudio**

Recién nacidos pretérmino nacidos en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo con peso al nacimiento <1800 gr y edad gestacional <34 semanas. La edad gestacional era determinada en base a la fecha de última regla y ecografías antenatales, así como la exploración física cuando había discrepancias.

El período de recogida de pacientes analizada en este trabajo fue desde mayo de 2015 y diciembre de 2016.

Criterios de inclusión:

- Prematuridad <34 semanas
- Peso <1800 g
- Firma del consentimiento informado
- Recibir lactancia materna exclusiva o lactancia artificial exclusiva
- No poseer ningún criterio de exclusión

Criterios de exclusión:

- Malformaciones congénitas mayores.
- Alteraciones cromosómicas.
- Patología gastrointestinal.
- Enfermedad cardio-pulmonar severa.
- Cambio del tipo de lactancia durante el ingreso.

Se incluyeron recién nacidos pretérmino <34 semanas, por lo que se excluyeron los prematuros tardíos (entre 34 y 36+6 semanas).

Tamaño muestral:

Para el cálculo del tamaño muestral se determinó que la ganancia de peso entre los puntos 3 y 5 en niños pretérmino con aporte incrementado fue de 1360 g, en el grupo de niños con aporte estándar fue de 1130 g y en el grupo de niños pretérmino con lactancia artificial fue de 1298 g, con una desviación conjunta aproximada de 275 g. En base a esta información, y para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis mediante la prueba bilateral ANOVA de un factor para muestras independientes, si asumimos una potencia estadística del 80%, un nivel de confianza del 95% y relación entre grupos A:B:C=2:2:1 obtuvimos un tamaño muestral de 70 pacientes distribuidos por grupos en 28 sujetos en el grupo A, 28 sujetos en el grupo B y 14 sujetos en el grupo C. La estimación se ha realizado con el software estadístico Ene.0.

### 3.1.3 Procedimiento

Se establecieron tres grupos de análisis en base a los siguientes criterios:

- GRUPO DE APORTE ESTÁNDAR: LM exclusiva fortificada con aporte proteico a 3,5 g/kg/día.
- GRUPO DE ALTO APORTE: LM exclusiva fortificada con aporte proteico a 4-4,5 g/kg/día.
- GRUPO LACTANCIA ARTIFICIAL: Lactancia artificial.

Los pacientes eran incluidos en el estudio tras nacimiento y los que posteriormente recibían lactancia materna exclusiva eran asignados aleatoriamente a uno u otro grupo por orden correlativo. En el grupo de lactancia artificial se incluyó a los hijos de madres que no podían (contraindicación médica o por patología médica materna) o no deseaban lactancia materna.

Cuando alcanzaban los 100 ml/kg/día de alimentación enteral con lactancia materna exclusiva se iniciaba la fortificación de la leche materna. Al alcanzar este volumen se entregaba el consentimiento informado a los padres.

El estudio finalizaba cuando alcanzaban la edad gestacional corregida de 37-40 semanas, momento en que se realizaba último control clínico-analítico.

El estudio no fue ciego para los neonatólogos responsables del paciente (ya que eran los encargados de preparar la fortificación de la leche materna), pero sí para los padres y para la enfermería responsable de dar la alimentación (administración de fortificantes en botes idénticos para ambos grupos y preparados individualizadamente para cada paciente), así como de pesar, tallar y extraer las muestras.

El diseño del estudio está ilustrado en la Figura 6.

Se realizaron 5 controles clínico-analíticos a lo largo del estudio en 5 puntos determinados a lo largo del ingreso (ver figura diseño del estudio).

Los períodos de seguimiento en los que se realizaban las determinaciones bioquímicas, perfil metabólico y control antropométrico eran:

- Punto 1 (P1): A las 72 horas de vida (coincidiendo con la realización del screening endocrino-metabólico habitual).
- Punto 2 (P2): Cuando alcanzaban los 100 ml/kg/día de alimentación enteral.
- Punto 3 (P3): Cuando se alcanzaba la fortificación estándar (3.5 g/kg/día).
- Punto 4 (P4): 10-15 días después de la anterior determinación.
- Punto 5 (P5): Cuando alcanzan las 37-40 semanas de EGC.

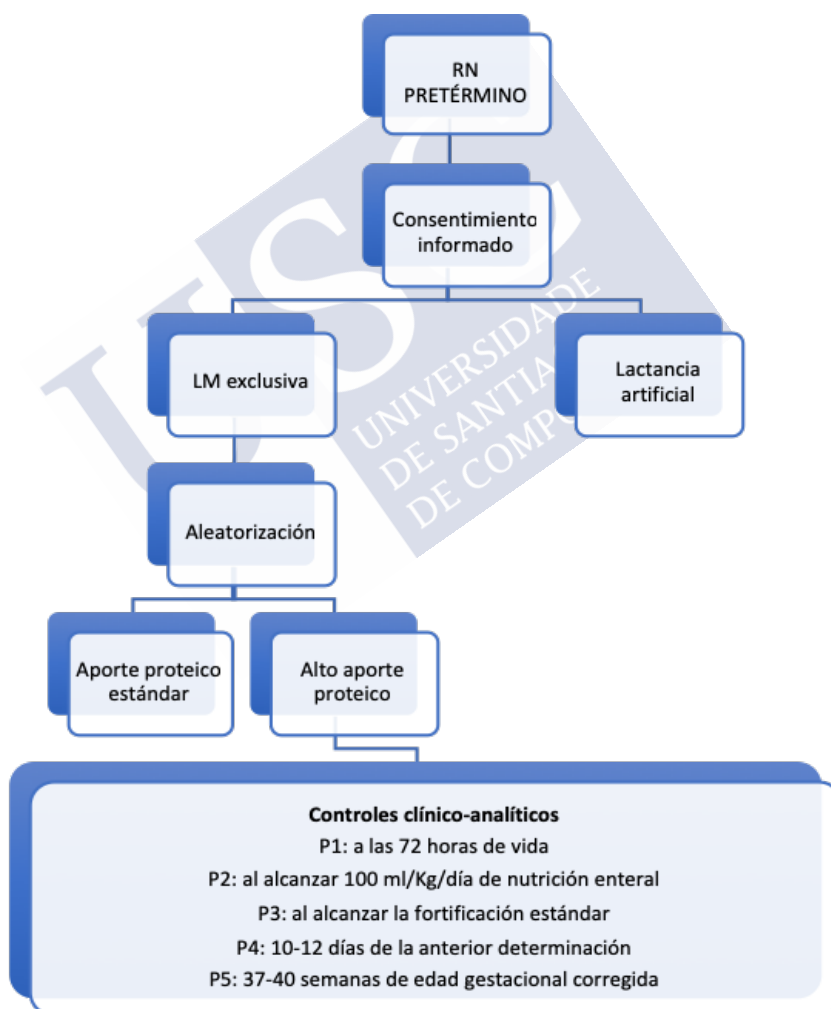


Figura 6: Diseño del estudio.

### **3.2 VARIABLES**

De todos los pacientes incluidos en el estudio se recogieron:

- 1-Antecedentes prenatales y neonatales de interés.
- 2-VARIABLES nutricionales
- 3-VARIABLES antropométricas
- 4-VARIABLES analíticas: bioquímica, perfil de aminoácidos e IGF-1/IGFBP-3.

Todos estos datos eran recogidos desde la inclusión en el estudio hasta el último control en la Hoja de recogida de datos (ver Anexo 2).

#### **3.2.1 Antecedentes prenatales y neonatales**

Antecedentes obstétricos:

- Patología durante el embarazo (diabetes gestacional, HTA)
- Fármacos consumidos.
- Tipo de parto.
- RCIU
- Corticoides prenatales

Antecedentes personales:

- Edad gestacional.
- Peso al nacimiento.
- Sexo.
- Gemelaridad.
- Ventilación mecánica.
- Inotrópicos.

#### **3.2.2 Variables nutricionales**

##### **NUTRICIÓN PARENTERAL**

Se recogió si los pacientes habían recibido o no nutrición parenteral. Se administra nutrición parenteral a aquellos recién nacidos que no pueden iniciar una nutrición enteral plena el primer día de vida. En el caso de recibirla también se recogió el número de días recibida y el aporte máximo de proteínas en gramos por kg y día.

La nutrición parenteral se inicia en las primeras 24 horas de vida con nutrición parenteral día 0 (NP0) (ver tabla 6). Se trata de una nutrición ya preparada y disponible en las neveras de nuestra unidad las 24 horas del día.

El aporte nutricional de la nutrición parenteral se basaba en el protocolo realizado de acuerdo entre el Servicio de Farmacia de nuestro centro con nuestra Sección de Neonatología (ver Anexo 3).

Los aportes de proteínas en la nutrición parenteral venían dados por el Servicio de Farmacia en valores totales de nitrógeno, para el paso a gramos de proteínas se multiplicaba el valor de nitrógeno por 6,25.

Esta alimentación era administrada a través de un catéter venoso central umbilical los primeros días de vida (máximo 7 días) y posteriormente si todavía precisaban NPT se realizaba a través de un catéter venoso epicutáneo (catéter venoso central de inserción periférica).

**Tabla 6: Nutrición parenteral día 0.**

Nutriente	Recomendaciones	“NP0” Dextro 10% Aportes por 100 cc	“NP0” Dextro 5% Aportes por 100 cc
Glucosa	3-5 mg/kg/min 4-7,2 g/kg/día	10 g	5 g
Proteínas	1-2 g/kg/día	1,5 g	1,5 g
Lípidos	0,5-1,5 g/kg/día	0,5 g	0,5 g
Sodio	0	-	-
Potasio	0	-	-
Calcio	1-2 mEq/kg/día	2 mEq <i>* valorar suplementar en &gt; 1kg.</i>	2 mEq <i>* valorar suplementar en &gt; 1kg.</i>
Mg	0	-	-
Fósforo	0	-	-
Calorías	50-60 Kcal/kg/día	56 Kcal/100 ml	36 Kcal/100 ml

## NUTRICIÓN ENTERAL

La alimentación enteral se iniciaba en las primeras horas de vida cuando la situación clínica del paciente lo permitía. Esta alimentación constaba de leche de fórmula especial para prematuros en el grupo de lactancia artificial y en los grupos de lactancia materna de leche de su propia madre, ya que en nuestro hospital no disponíamos de banco de leche humana durante la realización del estudio.

***a. Lactancia materna:***

Las recomendaciones para la extracción de leche materna son las que se recogen en nuestro protocolo de Lactancia materna de nuestra unidad, en ella se recogen medidas de higiene, métodos de recogida/extracción y conservación de la leche (ver Anexo 4).

La leche materna era traída cada mañana por su madre y entregada en nuestro Servicio de Nutrición y Dietética donde repartían las tomas, recomendamos que entreguen leche fresca (extraída en menos de 48 horas previas) y en los casos que no sea posible, leche congelada previamente.

Las tomas de 24 horas ya repartidas por el Servicio de Nutrición y Dietética se mantenían refrigeradas en la nevera de la Unidad de Neonatología y se les administraba la fortificación en el momento de dar la alimentación al paciente.

Más del 90% de los pacientes no recibían nutrición parenteral en el momento de inicio de la fortificación de la leche materna (alcanzaban más de 100 ml/kg de alimentación enteral).

Cuando alcanzaban los 100 ml/kg/día se dividían a los pacientes que recibían lactancia materna de manera aleatorizada (orden correlativo) en 2 grupos:

- Aporte proteico estándar (3.5 g/kg/día)
- Alto aporte proteico (4-4.5 g/kg/día)

Si en algún momento no era suficiente la cantidad de leche materna entregada por la madre se utilizaba leche artificial pero siempre de manera puntual (menos de 2 tomas al día durante menos de 3 días consecutivos). Si superaba esta cantidad era excluido del estudio.

El volumen de leche era aumentado progresivamente según criterio del médico responsable en función de la tolerancia y necesidades del niño.

Una vez la tolerancia era plena y la fortificación ya estaba totalmente establecida, el volumen de nutrición enteral administrado se mantenía a criterio del neonatólogo responsable del paciente.

***Lactancia materna fortificada con aporte proteico a 3,5 g/kg/día:***

Los recién nacidos pretérminos incluidos en este grupo recibían la fortificación estándar según el protocolo de fortificación vigente en nuestra Unidad de Neonatología durante la realización del estudio, que incluía a todos los RNP menores de 34 semanas y menores de 1800 gramos de peso al nacimiento. La fortificación de la leche materna se iniciaba cuando alcanzaban los 100 ml/kg/día, en ese momento se añadía el fortificante (FM85, Nestlé®) a cada toma de manera progresiva (inicio con 2,5 g/100 mL de LM) hasta alcanzar los 3.5 g/kg/día de proteínas, siguiendo las recomendaciones del fabricante (máximo 5g FM85 en 100 ml de leche materna).

El fortificante era añadido en el momento de dar la toma por el personal de enfermería de nuestro hospital, previamente la cantidad de fortificante a añadir era pesado y preparado en botes para cada toma por el personal médico de neonatología.

Esta alimentación se mantenía hasta realizar la última extracción analítica (37-40 semanas de edad gestacional corregida).

***Lactancia materna fortificada con aporte proteico a 4,5 g/kg/día:***

Los pacientes incluidos en este grupo iniciaban una fortificación igual a la del grupo anterior (fortificación estándar), pero una vez alcanzados los 3.5 g/kg/día de proteínas se comenzaba a añadir un suplemento proteico (mezcla de aminoácidos SHS, Nutricia) con un perfil de aminoácidos similar al de la leche materna, hasta alcanzar al menos los 4 g/kg/día de proteínas.

Para calcular la cantidad de proteínas a añadir al grupo de alto aporte se realizaba un cálculo del aporte nutricional con el organizador dietético metabólico ODIMET. Durante los 7 primeros días de vida se asumía que era *calostro*, hasta los 21 días *leche materna 10 días postparto* y después de las 3 semanas de vida *leche madura* (ver tabla 7). A la cantidad de proteínas estimada que tenía la LM junto con el fortificante habitual, se le añadía el suplemento proteico SHS (ver tabla 8) hasta por lo menos alcanzar 4 g/kg/día de proteínas. Esta fortificación era pesada y preparada en botes para cada toma por el personal médico de neonatología.

**Tabla 7: Aportes estimados de las diferentes leches maternas por 100 mL.**

	<i>CALOSTRO</i>	<i>10 DÍAS POSTPARTO</i>	<i>LECHE MADURA</i>
PROTEÍNAS	2	1,5	1,03
HIDRATOS DE CARBONO	2,6	3,7	4,38
GRASAS	6,6	6,9	6,89
KILOCALORÍAS	57,8	66,9	71,1

Tabla 8: Información nutricional Mezcla de Aminoácidos SHS

Información nutricional “Mezcla de Aminoácidos SHS” (por 100 g de producto)	
Energía	328 Kcal
Equivalente proteico	82 g
Aminoácidos totales	98 g
Hidratos de carbono	-
Grasas	-
Perfil de aminoácidos	(g por 100 g de producto)
L-Alanina	3,5
L- Arginina	7,66
L-Ácido Aspártico	6,39
L-Cistina	2,4
L-Ácido Glutámico	8,17
Glicina	6,0
L-Histidina	4,38
L-Isoleucina	5,95
L-Leucina	10,22
L-Lisina	7,55
L-Metionina	1,65
L-Fenilalanina	4,5
L-Prolina	7,0
L-Serina	4,29
L-Treonina	5,0
L-Triptófano	2,0
L-Tirosina	4,3
L-Valina	6,5
L-Carnitina	0,06
Taurina	0,12
L-Glutamina	0,7

Esta alimentación se mantenía hasta extraer la última analítica (37-40 semanas de edad gestacional corregida) o hasta el alta hospitalaria.

Tanto para el grupo de alto aporte como para el de aporte estándar se utilizó una báscula de precisión Blauscal® (hasta 0.01 g) para pesar los gramos de proteínas y de fortificante a administrar en cada toma.

#### ***b. Lactancia artificial:***

El tercer grupo estaba formado por los hijos de aquellas madres que rechazasen (o no pudiesen) lactancia materna, a los que se les administraba una leche de fórmula especial para prematuros.

La leche de fórmula escogida fue similar en todos ellos: ALPREM o ALPREM CLINIC (Nestlé®). La información nutricional de dichos productos se puede ver en el Anexo 5.



El aporte de nutrientes para los tres grupos era calculado diariamente para cada paciente según su peso y alimentación, utilizando el organizador dietético metabólico ODIMET, que nos aporta información del contenido calórico (kcal/kg/día) y proteico (gramos de proteínas/kg/día).

Todos los pacientes de nuestra unidad eran suplementados con Vitamina D (Vitamina D gotas 400 UI ó 600 UI según necesidades) a partir de los 15 días de vida; y con hierro en forma de sulfato ferroso (Glutaferro®) a partir de las 4 semanas de vida a dosis de 2-4 mg/kg/día.

**Tabla 9: Variables nutricionales que se recogieron en cada control.**

	PUNTO 1	PUNTO 2	PUNTO 3	PUNTO 4	PUNTO 5
TIPO LECHE	X	X	X	X	X
VOLUMEN	X	X	X	X	X
FORTIFICANTE			X	X	X
AMINOÁCIDOS AÑADIDOS				X	X
CÁLCULO NUTRICIONAL		X	X	X	X

### 3.2.3 Variables antropométricas

#### Peso:

Todos los pacientes eran pesados diariamente en una báscula electrónica con una precisión de  $\pm 10$  g.

Para la monitorización de la ganancia ponderal se utilizaron 4 variables (69)(68):

- Peso en los 5 puntos.
- Días en recuperar peso al nacimiento.
- Ganancia de peso en gramos/kg/día: Cálculo del aumento de peso de un punto a otro entre los días que han pasado y entre la media de peso en ese intervalo de tiempo.
- Percentiles de peso al ingreso y al alta.

#### Longitud:

La longitud se medía semanalmente, alcanzando la medida más cercana a 0.1 cm, mediante una tabla de medición fija a nivel de la cabeza y móvil a nivel de los pies.

Las mediciones eran realizadas por personal de enfermería especializado, se realizaba por dos enfermeras, si la diferencia en las medidas era superior a 0,5 cm se repetía la medición.

Para la monitorización del crecimiento se utilizaron 3 variables:

- Longitud en los 5 puntos.
- Crecimiento en cm/semana.
- Percentiles de longitud al ingreso y al alta.

#### **Perímetro craneal:**

El perímetro craneal se realizaba con una cinta métrica ajustada desde los huesos frontales próximos a las cejas, llegando hasta el hueso occipital, también se medía semanalmente, ajustando lo más cercano a 0.1 cm.

Las mediciones eran realizadas por personal de enfermería especializado, se realizaba por dos enfermeras, si la diferencia en las medidas era superior a 0,5 cm se repetía la medición.

Para la monitorización del crecimiento craneal se utilizaron 3 variables:

- Perímetro craneal en los 5 puntos.
- Crecimiento en cm/semana.
- Percentiles de perímetro craneal al ingreso y al alta.

Para el cálculo de percentiles de peso, longitud y perímetro craneal se usaron las gráficas de crecimiento de Carrascosa y col (137). Ver Anexo 6.

**Tabla 10: Variables antropométricas que se recogieron en cada control.**

	NACIMIENTO	PUNTO 1	PUNTO 2	PUNTO 3	PUNTO 4	PUNTO 5	ALTA
<b>PESO</b>	X	X	X	X	X	X	
<b>LONGITUD</b>		X	X	X	X	X	
<b>P CRANEAL</b>		X	X	X	X	X	
<b>PERCENTILES</b>	X						X

#### **3.2.4 Variables analíticas**

Las muestras sanguíneas eran extraídas por el personal de enfermería de nuestra Unidad, bien por punción directa de vena o de vía central, si la muestra era extraída de una vía, ésta no podía contener AAs, glucosa o lípidos para prevenir la contaminación.

Los parámetros analíticos estudiados fueron bioquímicos, perfil metabólico y hormonal.

### Parámetros bioquímicos:

Las muestras de sangre extraídas por el personal de enfermería eran enviadas al laboratorio de de nuestro hospital para ser procesadas y analizadas inmediatamente tras su punción por el Servicio de Análisis Clínicos.

Se precisaba de un volumen de 1 mL de sangre para la realización de la bioquímica.

Los valores analíticos de la bioquímica que se determinaron están recogidos en la tabla 11.

**Tabla 11: Parámetros bioquímicos**

Parámetros bioquímicos (unidades)	Valores de referencia.
Urea (mg/dL)	10 - 50
Creatinina (mg/dL)	0,2 - 0,6
Proteínas totales (g/dL)	4,6 - 6,8
Albúmina (g/dL)	3,0 - 5,2

A partir de las cifras de Urea se obtenía el valor de BUN mediante un factor de conversión que consistía en multiplicar el valor de Urea por 0,467.

### Parámetros del perfil metabólico:

En cuanto al perfil metabólico se determinaron los valores de aminoácidos y cocientes de aminoácidos.

Los aminoácidos y cocientes analizados, así como sus valores de normalidad se recogen en la tabla 12.

Estas muestras se obtenían de orina y de sangre en papel de filtro, figurando la hora y día de la extracción y eran enviadas con un máximo de 48 horas al laboratorio de referencia en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela para el análisis de aminoácidos que se realizó mediante la técnica de espectrometría de masas en tándem (MS/MS). Se empleó MS/MS con ionización mediante electrospray (ESI-MS/MS) con un equipo de triple cuadrupolo ESI-MS/MS API 2000 (Applied Biosystems Sciex, Toronto, Canada) acoplado a un equipo de cromatografía líquida de alta resolución modelo Series 200 (Perkin-Elmer), según la metodología descrita por *Millington* y cols. (138).

La MS/MS es una técnica de separación e identificación múltiple de analitos basada en el patrón específico de fragmentación iónica que produce cada compuesto bajo determinadas condiciones de análisis, y en la separación-detección de cada especie iónica según su relación masa/carga. Es así posible separar, detectar y cuantificar en un mismo ensayo, sin necesidad

de un sistema cromatográfico adicional y a partir de un único disco de sangre seca sobre papel de filtro, los aminoácidos y acilcarnitinas.

**Tabla 12: Aminoácidos y valores de referencia.**

Aminoácidos (unidades en micromol/L)	Valores de referencia
Alanina	<700
Arginina	<17
Citrulina	5-36
Fenilalanina	<130
Fenilalanina/tirosina	<1,98
Metionina	<47
Ornitina	<200
Prolina	<600
Tirosina	<150
Valina	<391
Leucina	<381
Leucina/alanina	<1,5
Leucina/fenilalanina	<5,9

#### **Parámetros del perfil hormonal:**

Se determinaron las cifras de IGF-1 e IGFBP-3.

**Tabla 13: Parámetros hormonales y valores de referencia.**

Parámetro hormonal (Unidades)	Valores de referencia (0 - 1 año)
IGF-1 (ng/mL)	Varones: 11 - 100 Mujeres: 8 - 131
IGFBP-3 (mg/L)	0,99 - 2,8

Estos valores sólo eran determinados en el 5º control, conjuntamente con los anteriores valores bioquímicos y de perfil metabólico.

Era necesario un volumen de al menos 3 mL para estas determinaciones, motivo por el cual la IGF-1 y la IGFBP-3 sólo se realizaban en una ocasión, siendo ésta cuando el paciente tenía mayor edad gestacional y mayor peso.

En muchos casos el aporte proteico al realizar la 5ª extracción era desconocido, ya que el paciente se encontraba de alta en domicilio, o bien, la tolerancia era total al pecho.

A los niños con lactancia artificial que no reciben fortificación, todas las determinaciones se hacían paralelamente a los otros grupos.

**Tabla 14: Variables analíticas que se recogieron en cada control.**

	PUNTO 1	PUNTO 2	PUNTO 3	PUNTO 4	PUNTO 5
BIOQUÍMICA	X	X	X	X	X
AMINOÁCIDOS	X	X	X	X	X
IGF-1					X
IGFBP-3					X

### 3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las principales variables de estudio tanto para el total de la muestra como diferenciando por los tres grupos de estudio. En todas las tablas y figuras las variables cualitativas se presentaron como frecuencias y porcentajes mientras que las cuantitativas se presentaron como media y desviación estándar. Los estudios de normalidad de las variables cuantitativas se realizaron mediante el test de Shapiro-Wilk puesto que eran grupos pequeños (<50 sujetos), y en estos casos es más recomendable que el contraste de Kolmogorov-Smirnov.

Para determinar si existían diferencias significativas entre los grupos de lactancia artificial, lactancia materna con alto aporte y con aporte normal frente a las variables cualitativas de interés para el estudio se empleó el test de Chi-cuadrado. Estas variables fueron el sexo, gemelaridad, periodo de gestación superior a 28 semanas, presencia de HTA materna, uso de corticoides, RCIU, cesárea, recibir NPT después del P2 y percentiles de peso, longitud y perímetro craneal al ingreso y al alta.

Las diferencias entre los tres grupos de estudio frente a variables cuantitativas se analizaron siempre mediante la prueba ANOVA, excepto cuando la variable cuantitativa no se ajustaba a una distribución normal, en cuyos casos se empleó el test de Kruskal-Wallis. Por este motivo la prueba no paramétrica fue necesaria para analizar el peso al nacimiento, los días con ventilación mecánica, los líquidos totales aportados en P4, el perímetro craneal al nacimiento, el BUN y alguna determinación puntual de los aminoácidos entre P1 y P5.

La prueba T-Student para muestras independientes se empleó para analizar si existían diferencias en el aumento de peso (P3-P4, P3-P5, PN-P4 y P4-P5) y en los valores de aminoácidos en P3, P4 y P5 entre el grupo de lactancia materna con alto aporte y el grupo lactancia materna con aporte normal. También se empleó esta prueba para determinar la asociación entre RCIU y la edad gestacional (<28 semanas y >28 semanas) frente a los niveles de aminoácidos en los 5 periodos. En el caso del análisis de la asociación entre los dos grupos de lactancia y BUN se empleó la prueba no paramétrica equivalente a T-Student, U de Mann-Whitney.

A la hora de analizar si existían diferencias en los valores de IGF-1 e IGFBP-3 frente a los tres grupos de estudio y frente a retinopatía de la prematuridad se utilizó la prueba ANOVA, mientras que para detectar las diferencias en función del sexo, edad gestacional, RCIU y cambios en el percentil de peso y de longitud se empleó la prueba de T-Student para variables independientes.

Por último, para analizar la relación entre el tiempo con nutrición parenteral y los días en recuperar peso al nacimiento, la relación entre los niveles de aminoácidos y el crecimiento o la relación entre los días de ventilación mecánica y los niveles de fenilalanina, se empleó el test de correlación bivariada de Pearson.

En todos los análisis se consideraron diferencias significativas los valores de  $p < 0,05$ . Se utilizó para el análisis de los datos el software estadístico SPSS 19.0.

### **3.4 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES**

#### **Cumplimiento de Normas de Buena Práctica Clínica y Declaración de Helsinki**

Este estudio se diseñó y realizó de acuerdo a los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki y el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y biomedicina así como toda la legislación vigente relacionada con el estudio y el tratamiento de muestras.

#### **Confidencialidad de la información.**

El manejo de los datos del estudio, así como su base de datos, cumplió los requisitos marcados en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre), y el reglamento que la desarrolla (RD 1720/2007 de 21 de diciembre).

El personal participante en el ensayo se aseguró de que se mantuviese el anonimato de los participantes. Éstos eran identificados a través de un código en el CRD y en la base de datos electrónica, estando toda su información asociada con este código y no con sus datos personales. Todos los documentos fueron almacenados de forma segura y sólo eran accesibles para miembros del equipo de investigación y personal autorizado.

Además, el acceso y tratamiento de los datos clínicos se realizó conforme a las condiciones obligadas por la Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; la Ley 3/2005, modificación de la Ley 3/2001, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes; y el Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica. Se tuvo presente en la última etapa la reciente Ley

Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

### **Manejo de muestras biológicas**

El almacenamiento y empleo de las muestras se realizó siguiendo la ley nacional de manejo sobre muestras biológicas (Ley de Investigación Biomédica 14/2007 y RD 1716/2011, del 18 de noviembre, en el que se establece el tratamiento de las muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica).

El protocolo del estudio y toda la documentación asociada se presentó para evaluación y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (Código de registro 2015/196). (ver Anexo 7).

### **Consentimiento informado**

El consentimiento informado se entregó a los padres de cada paciente antes de alcanzar los 100 ml/kg/día de alimentación enteral, y debía ser firmado por el padre o madre del paciente que cumplía criterios para participar en el estudio.

El consentimiento informado fue aprobado por el Comité Autonómico de Ética de la Investigación (CAEI) de Galicia antes de que se llevara a cabo cualquiera de los procedimientos del estudio. (Ver Anexo 8).

Se proporcionó a los pacientes una hoja de información sobre el estudio y una con el consentimiento informado detallando el objetivo del estudio, las implicaciones y limitaciones del protocolo, los efectos secundarios conocidos y los posibles riesgos de participar en el estudio. Las muestras de sangre obtenidas a lo largo del estudio se hicieron coincidir con analíticas de rutina en el control de estos pacientes (bioquímica, hemograma,...) y en ningún caso se puncionaba solamente con la finalidad de muestras para el estudio. Se detalló claramente que el participante era libre para retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier razón sin que ello afectase al tratamiento que recibiese en el futuro y sin obligación de explicar las razones de su retirada.

### **3.5 PROMOTORES Y COLABORADORES DE LA INVESTIGACIÓN**

El estudio fue llevado a cabo por la Sección de Neonatología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra) en colaboración con la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas del Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela.







# 4

## Resultados

---



## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DE REFERENCIA DE NUESTRA POBLACIÓN

Iniciaron el estudio un total de 79 recién nacidos pretérmino, de los cuales, 70 lo completaron.

De los 70 pacientes que finalizaron, 28 pertenecen al grupo de alto aporte, 28 al grupo de aporte normal y 14 al de lactancia artificial.

El grupo de lactancia artificial fue el menos numeroso debido a que en nuestra Unidad de Neonatología se fomenta la lactancia materna, especialmente en los RNP, habiendo pocos casos en los que la madre deseaba artificial exclusiva, o bien, la lactancia materna estaba contraindicada por patología materna como ocurrió en uno de los casos (prolactinoma).

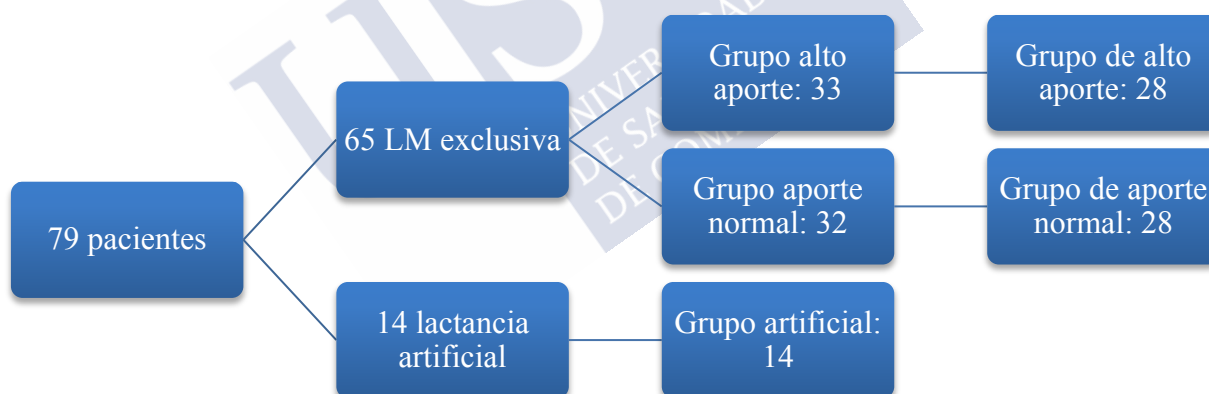


Figura 7: Diagrama de flujo.

Los 9 pacientes excluidos del estudio pertenecen a los grupos de lactancia materna exclusiva (5 al grupo de alto aporte y 4 al grupo de aporte estándar), porque a lo largo del ingreso la cantidad de LM no fue suficiente teniendo que suplementar con lactancia artificial (precisaron más de 2 tomas de leche de fórmula al día durante más de 3 días). Ya que durante el período de realización del estudio no contábamos con el Banco de leche de Vigo que hay en la actualidad. En todos los casos el motivo de exclusión fue el mismo.

En la tabla 15 se indican las características de la muestra analizada.

Tabla 15: Características demográficas de la muestra estudiada.

Nº pacientes	70
Edad gestacional en semanas ( $\pm$ DE)	29+6 (2+2)
$\leq 28$ semanas	23 (32,9%)
Peso al nacimiento en g ( $\pm$ DE)	1198,4 (328,1)
Peso al nacimiento inferior a 1000 g	21 (30%)
Sexo varón	35 (50,0%)
Gemelaridad	20 (28,6%)
Diabetes gestacional	3 (4,3%)
HTA materna	19 (27,1%)
Corticoides antenatales	65 (92,9%)
RCIU/alteración Doppler	24 (34,3%)
Cesárea	60 (87,1%)
VM	22 (31,4%)

DE: Desviación estándar; DG: Diabetes gestacional; RCIU: Retraso del crecimiento intrauterino; HTA materna: Hipertensión arterial materna; VM: Ventilación mecánica.

Nuestra población presentaba una media de edad gestacional al nacimiento de 29+6 semanas, siendo la media de peso de 1198 g. La mitad de los pacientes fueron varones y había un 20% de gemelaridad. Casi la práctica totalidad (92%) había recibido maduración pulmonar completa con corticoides (2 dosis de Dexametasona con un intervalo de 24 horas entre cada dosis) y más de la mitad de los nacimientos fueron mediante cesárea.

Todos los pacientes incluidos fueron de raza caucásica. Dentro de la población se realizaron 2 subgrupos: mayores 28 semanas y menor o igual a 28 semanas. Hemos escogido esta edad gestacional porque a los recién nacidos por debajo de las 28 semanas de gestación se consideran recién nacidos prematuros extremos, con lo cual presentan unas características clínicas distintas del resto de prematuros debidas a su inmadurez.

Si analizamos las características demográficas de cada uno de los tres grupos de nuestro ensayo observamos que la población estudiada presentaba unas características basales similares en los 3 grupos en casi todas sus características (peso al nacimiento, sexo, gemelaridad, diabetes gestacional, HTA materna, administración de corticoides prenatales, detección de RCIU o alteraciones del Doppler y parto por cesárea) con excepción de la edad gestacional y días de ventilación mecánica.

Ver Tabla 16: Características demográficas por grupos.

Tabla 16: Características demográficas por grupos.

	Alto aporte	Aporte estándar	artificial	p-value
Nº pacientes	28	28	14	
Edad gestacional	29+6	30+4	30+3	<b>0,035</b>
≤ 28 semanas	46,4%	17,9%	35,7%	0,073
Peso al nacimiento en g (±DE)	1097,7 (315,8)	1235,5 (301,8)	1325,4 (364,8)	0,110
Sexo varón	42,9%	60,7%	42,9%	0,343
Gemelaridad	17,9%	35,7%	35,7%	0,269
DG	3,6%	7,1%	0%	0,544
HTA materna	28,6%	32,1%	14,3%	0,460
Corticoides	92,9%	92,9%	92,9%	1
RCIU/alteración Doppler	32,1%	39,3%	28,6%	0,952
Cesárea	92,9%	89,3%	71,4%	0,134
Días de VM	4,9 (8,2)	0,9 (2,1)	2,43 (5,9)	0,062

DS: Desviación estándar; DG: Diabetes gestacional; RCIU: Retraso del crecimiento intrauterino; HTA materna: Hipertensión arterial materna; VM: Ventilación mecánica.

En cuanto a la edad gestacional se observa una menor edad gestacional media para el grupo de alto aporte, si bien, cuando se clasifican en ≤ 28 semanas y >28 semanas, esta diferencia ya no es significativa, aunque en este grupo hay un mayor porcentaje de RNP < 28 semanas.

También existe diferencia entre los días de ventilación mecánica, habiendo más pacientes que pertenecen al grupo de alto aporte. Probablemente relacionado con lo explicado en el párrafo anterior, porque en este grupo de alto aporte, como hemos visto, la edad gestacional media es menor.

## 4.2 APORTES NUTRICIONALES

### 4.2.1 Aportes parenterales

La nutrición parenteral se empezó en todos los casos el primer día de vida con nutrición parenteral del día 0. Los aportes se iban incrementando diariamente conforme al protocolo de nutrición parenteral vigente en nuestra unidad (ver Anexo 3). Los aportes máximos de proteínas y grasas en la nutrición parenteral fueron ligeramente superiores para el grupo de alto aporte, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Probablemente se deba a que en este grupo se encuentre un mayor número de recién nacidos pretérminos más inmaduros que precisaron más días de NPT y por tanto sus aportes llegaron a ser mayores.

**Tabla 17: Aportes nutricionales en nutrición parenteral**

	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte estándar Media ( $\pm$ DE)	Artificial Media ( $\pm$ DE)
NPT días	10,71 (3,79)	8,86 (2,99)	9,14 (4,40)
NPT proteínas	2,98 (0,64)	2,87 (0,62)	2,52 (0,95)
NPT lípidos	1,94 (0,55)	1,83 (0,59)	1,56 (0,76)

NPT días: días totales de nutrición parenteral. NPT proteínas: aporte máximo de proteínas en NPT en gramos/kg/día. NPT lípidos: aporte máximo de lípidos en NPT en gramos/kg/día.

#### 4.2.2. Aporte enteral de proteínas

La media de los días de inicio de la nutrición enteral fue para los 3 grupos antes de las 48 horas de vida, variando desde primeras horas tras nacimiento hasta 8 días en algún caso. La media de inicio de la nutrición enteral fue de 1,6 días (ver tabla 18), la causa de no iniciarla en todos ellos en primeras 24 horas se debía fundamentalmente a que durante la realización del estudio no contábamos con el banco de leche materna, por lo que en prematuros menores de 32 semanas se demoraba el inicio de la alimentación hasta contar con calostro de la propia madre, que en la mayoría se trataba de cesáreas por lo que a veces tardaban en traer primer calostro, o en otros casos la causa de la demora podía ser otro tipo de patología materna que impedía el inicio inmediato de la extracción de leche materna tras el parto. En algunos casos de RNP que posteriormente se alimentaron con lactancia materna exclusiva, el inicio de la nutrición trófica hubo que realizarla con lactancia artificial.

En los casos en los que se demoró más allá de las 48 horas de vida el inicio de la alimentación (9 casos) fue fundamentalmente debido a la situación clínica del paciente (doppler prenatal alterado, inestabilidad hemodinámica...).

**Tabla 18: Días de vida al inicio de la nutrición enteral**

	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte estándar Media ( $\pm$ DE)	Artificial Media ( $\pm$ DE)
Días inicio alim	1,86 (1,60)	1,57 (1,10)	1,50 (1,16)

Días inicio alim: días de vida al inicio de nutrición enteral.

La alimentación enteral se aumentó de manera progresiva para cada grupo, siendo después del punto 3 cuando se incrementa el aporte proteico en el grupo de alto aporte.

Tabla 19: Aporte proteico en los 3 grupos.

	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte estándar Media ( $\pm$ DE)	Artificial Media ( $\pm$ DE)	p-value
P2	1,90 (0,43)	1,95 (0,41)	3,24 (0,52)	<0,001
P3	3,51 (0,22)	3,57 (0,30)	3,96 (0,66)	0,001
P4	4,23 (0,22)	3,48 (0,25)	4,00 (0,48)	<0,001
P5	3,77 (0,41)	3,42 (0,29)	3,88 (0,29)	<0,001

Aporte proteico en g/kg/día.

En esta tabla vemos que las diferencias en cuanto al aporte proteico entre los tres grupos son significativas en todos los puntos, pero esta diferencia en los puntos 2 y 3 es a expensas del grupo de lactancia artificial respecto a los 2 grupos de lactancia materna; esto se debe a que el aporte proteico en la lactancia artificial es superior al inicio de la tolerancia, debido al alto contenido de proteínas de las fórmulas para prematuros y que la leche materna todavía no se encuentra totalmente fortificada. Posteriormente este aporte proteico se mantiene apenas sin cambios, probablemente porque el volumen recibido de leche artificial por kilogramo de peso no presente mucho incremento a lo largo del ingreso.

Si comparamos el aporte proteico sólo en los grupos de lactancia materna (ver figura 8 y tabla 20), vemos cómo en los puntos 2 y 3 el aporte era igual y era después del punto 3 cuando el aporte de proteínas era superior en el grupo de alto aporte.

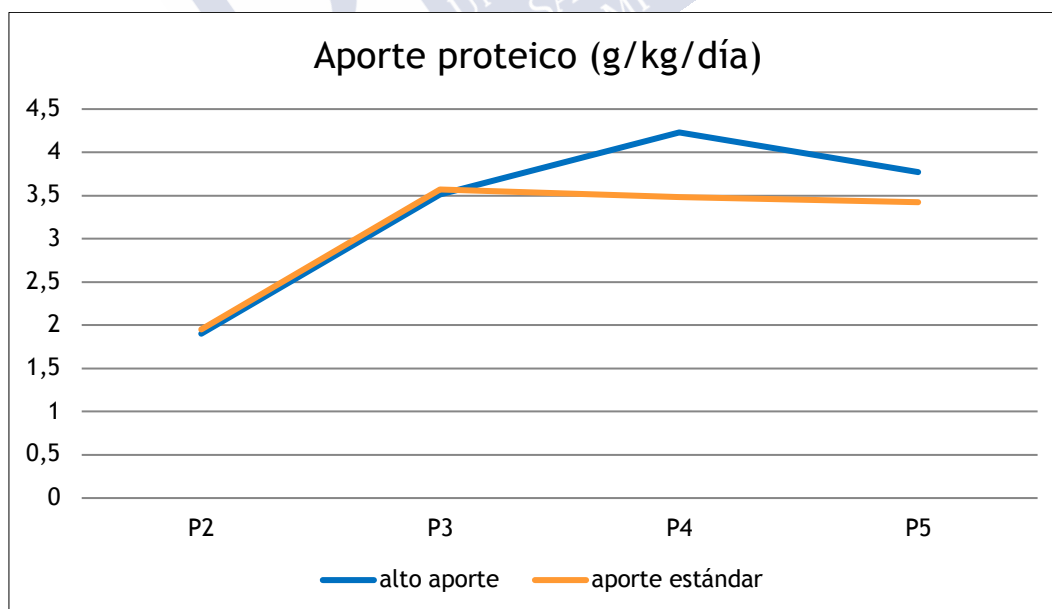


Figura 8: Aporte proteico en los grupos de Lactancia Materna.

**Tabla 20: Aporte proteico en los grupos de lactancia materna**

	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte estándar Media ( $\pm$ DE)	p-value
P2	1,90 (0,43)	1,95 (0,41)	0,717
P3	3,51 (0,22)	3,57 (0,30)	0,392
P4	4,23 (0,22)	3,48 (0,25)	<0,001
P5	3,77 (0,41)	3,42 (0,29)	0,001

Aporte proteico en g/kg/día.

Si vemos las diferencias entre los grupos que recibían lactancia materna, el aporte como cabía esperar es igual para los puntos 2 y 3 (previo a intervención), habiendo diferencias estadísticamente significativas para los puntos 4 y 5 (post-intervención).

Podemos observar en la gráfica como los aportes en los puntos 2 y 3 se superponen (aportes iguales), y posteriormente se aumentan los valores en el de alto aporte, manteniéndose estables a lo largo de todo el ingreso.

Se ha analizado detenidamente lo que ocurría llegado el punto 2, que es aquel en el que los aportes enterales ya son de 100 ml/kg/día, pero en la mayoría de los casos no son suficientes, como ya se mencionó en la introducción (35). En el punto 2 los aportes son más bajos porque en muchos casos ya habíamos retirado nutrición parenteral y la tolerancia enteral no era plena, por lo que se completaba con un suero glucosado endovenoso que no aportaba proteínas.

En 16 pacientes la nutrición parenteral se mantuvo, por lo menos, 48 horas más tras el inicio de la fortificación y en el resto (54 pacientes) la nutrición parenteral había sido retirada anteriormente o el mismo día de iniciar la fortificación (Ver tabla 21).

Sólo en 6 pacientes (3 pertenecían al grupo de alto aporte, 1 al de aporte estándar y 2 al grupo de lactancia artificial) se mantuvieron los aportes parenterales más allá de 48 horas desde el punto 2.

**Tabla 21: Pacientes que recibieron NPT después del punto 2**

	Alto aporte N (%)	Aporte estándar N (%)	Lactancia artificial N (%)
≤ 28 semanas	4	1	3
>28 semanas	5	1	2
Nº total pacientes	9 (32)	2 (7,1)	5 (35,7)



Como vemos en la tabla 21, la mayoría de pacientes en los que se prolongó la NPT son del grupo de alto aporte y lactancia artificial. Esto se debe a que en estos pacientes la tolerancia era peor o más lenta por lo que se decidió prolongar la NPT.

Vemos que el mayor porcentaje (35,7%) se encuentra en el grupo de lactancia artificial, lo que se justifica porque la leche artificial es peor tolerada que la LM, o que el clínico tiende a ir con más cautela en el aumento de la toma que cuando se trata de leche materna, sobre todo en aquellos menores de 28 semanas.

En cuanto al grupo de alto aporte que corresponden NPT prolongadas es motivado porque dentro de este grupo se encontraban los recién nacidos de menor edad gestacional de nuestra población, en los cuales desde el punto de vista clínico se tiende a ser más conservador en el aumento de tomas, por lo que se tendía a mantener más tiempo la NPT. El resto de pacientes de este grupo de alto aporte pero que eran mayores de 28 semanas se mantuvo una NPT prolongada porque se trataba de RNP con antecedente de RCIU, por lo que se había retrasado un poco el inicio de la alimentación enteral y los aumentos de volumen de las tomas se hacían más lentamente.

En el resto de los pacientes (54) el aporte de líquidos se completó con sueroterapia endovenosa que sólo llevaba glucosa, sodio y potasio, sin ningún otro aporte de proteínas más que la nutrición enteral. Lo que implica que este momento (punto 2) es el de más bajo aporte proteico objetivado durante el ingreso (35).

Por tanto, de los 16 pacientes que recibieron NPT prolongada fueron el 50% menores de 28 semanas, por lo que precisaron más días de ésta porque se progresó más lentamente en la nutrición enteral y el otro 50% que precisó NPT prolongada y que eran mayores de 28 semanas, la causa de prolongar la NPT se debió a que bien se trataba del grupo de lactancia artificial en los que la progresión de la alimentación es más lenta o que eran RNP con RCIU.

Respecto a este grupo de pacientes que tuvieron una nutrición parenteral más prolongada, quisimos ver si existía relación entre mantener la nutrición parenteral en el punto 2 y los días en recuperar peso al nacimiento. Se realizó un test de correlación de Pearson para ver si existía relación, no evidenciándose dicha relación en nuestros pacientes.

**Tabla 22: Diferencia de aporte proteico del punto 3 al punto 4 y del punto 4 al punto 5**

	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte estándar Media ( $\pm$ DE)	Artificial Media ( $\pm$ DE)	p-value
<b>P3-P4</b>	0,72 (0,29)	-0,09 (0,41)	0,04 (0,59)	<b>0,001</b>
<b>P4-P5</b>	-0,46 (0,46)	-0,05 (0,34)	-0,12 (0,48)	<b>0,002</b>

Valores de g de proteínas/kg/día.

La diferencia mayor de aporte proteico entre un punto y otro a lo largo del estudio fue como era de esperar para el grupo de alto aporte. En éste, del punto 3 al 4 había un aumento de 0,72 g/kg de proteínas mientras que se mantenía estable para los otros dos grupos.

Sin embargo, del punto 4 al 5, el aporte proteico en el grupo estándar y de lactancia artificial se mantenía sin grandes cambios, pero había un descenso importante para el grupo de alto aporte.

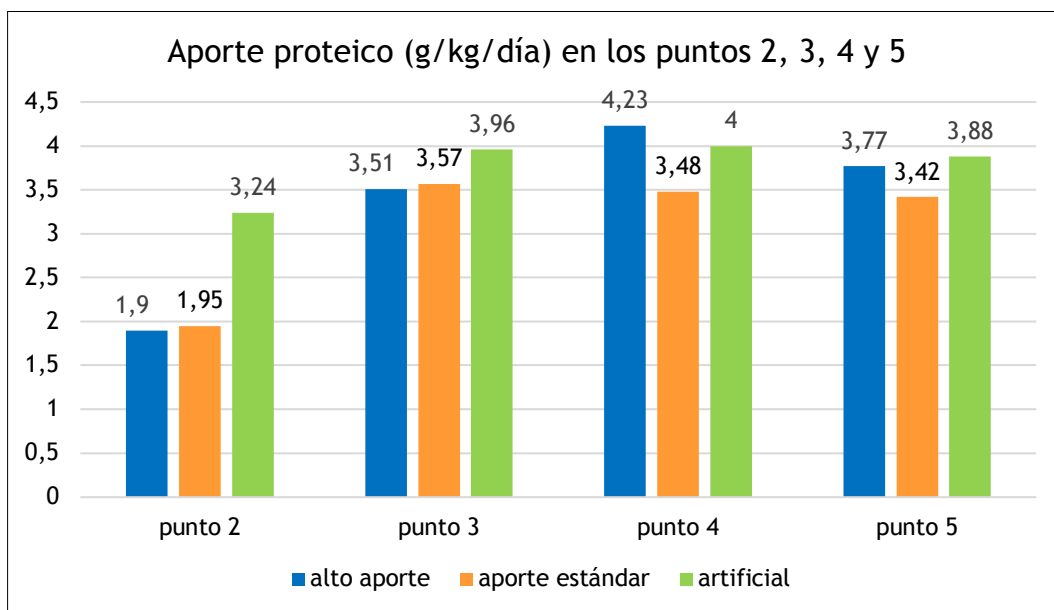


Figura 9: Aporte proteico en los puntos 2, 3, 4 y 5 para los 3 grupos.

#### 4.2.3 Aporte enteral de calorías (kcal/kg)

El aporte calórico fue prácticamente igual para el grupo de alto aporte que para el de aporte estándar en los 4 puntos, a pesar de que el aporte proteico era superior en el grupo de alto aporte.

La diferencia fue significativa con el grupo de lactancia artificial, donde el aporte calórico fue inferior respecto a los grupos de lactancia materna a partir del punto 3.

Este hecho puede ser debido a que los pacientes que recibían lactancia artificial presentaban una buena curva ponderal, por lo tanto no se aumentaba la toma.

Hay también que tener en cuenta que las calorías y proteínas que aporta la leche artificial son las reales (según ficha técnica), sin embargo, las de LM son estimadas, ya que no contábamos con analizador de leche materna en el momento de la realización del estudio.

Tabla 23: Aporte enteral de calorías para los 3 grupos a lo largo del estudio.

	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte estándar Media ( $\pm$ DE)	Artificial Media ( $\pm$ DE)	p-value
P2	82,9 (14,6)	86,7 (18,2)	94,9 (12,5)	0,078
P3	153,7 (12,5)	153,6 (12,0)	126,2 (15,5)	<0,001
P4	154,1 (13,5)	154,7 (11,8)	134,1 (11,8)	<0,001
P5	158,5 (18,1)	159,4 (12,8)	136,6 (10,8)	<0,001

Valores en kilocalorías/kg/día.

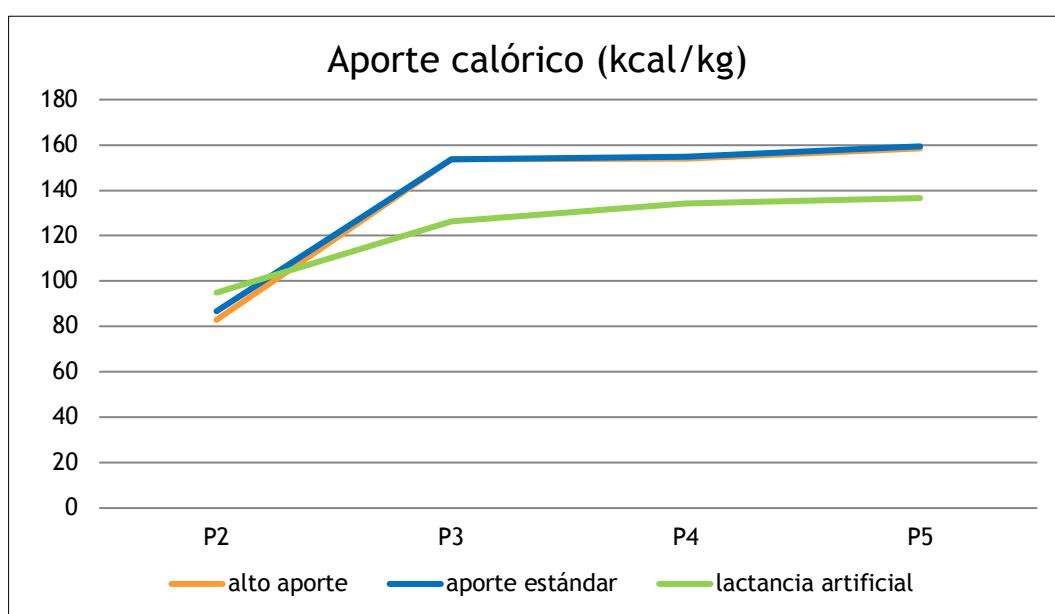


Figura 10: Aporte enteral de calorías para los 3 grupos a lo largo del estudio.

#### 4.2.4 Líquidos totales aportados en P4

El volumen medio de líquidos recibido (líquidos totales procedentes de la nutrición enteral) por los RNP participantes en el estudio, una vez ya establecida la nutrición enteral fortificada (punto 4) se puede observar en la tabla 24.

Tabla 24: Volumen medio de líquidos aportados con la nutrición enteral en el punto 4

	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte estándar Media ( $\pm$ DE)	Lactancia artificial Media ( $\pm$ DE)	p-value
Líquidos totales en P4	171,7 (13,1)	181,1 (15,2)	176,4 (17,9)	0,017

Valores en mL/kg/día.

La diferencia en el punto 4 en el aporte de líquidos totales (aporte enteral exclusivo), vemos que es estadísticamente significativa. Siendo el grupo de alto aporte el que menos volumen recibe y el de aporte estándar el que más.

Hay que señalar que el grupo de alto aporte, a pesar de ser los que mayor ganancia ponderal y de crecimiento presentaron, recibieron menor volumen de tomas. Esto es debido a que sus aportes estaban más optimizados y la curva ponderal era adecuada, por lo que el clínico no tenía la necesidad de aumentar más las tomas, hecho que pasaba con la alimentación con LM con fortificación estándar, que precisaba más volumen para alcanzar los objetivos nutricionales y de crecimiento.

### 4.3 DATOS SOMATOMÉTRICOS Y DE CRECIMIENTO

#### 4.3.1 Características somatométricas al nacimiento

**Tabla 25: Peso, longitud y perímetro craneal al nacimiento.**

	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte normal Media ( $\pm$ DE)	Artificial Media ( $\pm$ DE)	p-value
<b>Peso al nacimiento en gramos</b>	1097,7 (315,7)	1235,5 (301,8)	1325,4 (364,8)	0,077
<b>Longitud en cm</b>	37,1 (3,2)	38,0 (3,4)	38,7 (2,6)	0,268
<b>Perímetro craneal en cm</b>	25,8 (2,2)	26,8 (2,0)	27,4 (2,6)	0,052
<b>Días recuperación PN</b>	10,4 (3,5)	9,2 (3,8)	9,1 (2,5)	0,334

Días recuperación PN: días de vida cuando recuperó peso al nacimiento.

La tabla 25 muestra las medias de peso, longitud y perímetro craneal al nacimiento para cada grupo.

Si bien en el grupo de alto aporte se encuentran los recién nacidos pretérmino más inmaduros, no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto al peso, medidas de longitud y perímetro craneal al nacimiento. Tampoco la diferencia es significativa en cuanto a los días que tardaron en recuperar peso al nacimiento.

Tabla 26: Percentiles de peso para los pacientes al nacimiento.

Percentiles	Alto aporte N (%)	Aporte normal N (%)	Artificial N (%)	Total pacientes N (%)
< p3	5 (17,9)	6 (21,4)	1 (7,1)	12 (17,1)
p 3-10	4 (14,3)	6 (21,4)	3 (21,4)	13 (18,6)
P 10-25	6 (21,4)	7 (25)	4 (28,6)	17 (24,3)
P 25-50	5 (17,9)	6 (21,4)	2 (14,3)	13 (18,6)
P 50-75	5 (17,9)	2 (7,1)	4 (28,6)	11 (15,7)
P 75-90	2 (7,1)	1 (3,6)	0	3 (4,3)
P 90-97	1 (3,6)	0	0	1 (1,4)

La mayoría de los pacientes al nacimiento (78,6%) se encontraban por debajo del percentil 50 de peso, encontrándose apenas el 20% por encima de dicho percentil. El grupo más numeroso estaba entre el percentil 10-25 con un 24,3% del total de los recién nacidos de nuestra población.

Los percentiles de peso se distribuían de una manera bastante homogénea en los 3 grupos.

Tabla 27: Percentiles de longitud para los pacientes al nacimiento.

Percentiles	Alto aporte N (%)	Aporte normal N (%)	Artificial N (%)	Total pacientes N (%)
< p3	6 (21,4)	11 (39,3)	3 (21,4)	20 (28,6)
p 3-10	3 (10,7)	3 (10,7)	3 (21,4)	9 (12,9)
P 10-25	6 (21,4)	5 (17,9)	2 (14,3)	13 (18,6)
P 25-50	6 (21,4)	6 (21,4)	5 (35,7)	17 (24,3)
P 50-75	4 (14,3)	2 (7,1)	0	6 (8,6)
P 75-90	1 (3,6)	1 (3,6)	1 (7,1)	3 (4,3)
P 90-97	2 (7,1)	0	0	2 (2,9)

La mayoría de los pacientes al nacimiento (84,4%) se encontraban por debajo del percentil 50 de longitud, encontrándose apenas el 15% por encima de dicho percentil. El grupo más numeroso estaba por debajo del percentil 3 de longitud con un 28,6% del total de los recién nacidos de nuestra población.

Los percentiles de longitud se distribuían de una manera bastante homogénea en los 3 grupos.

**Tabla 28: Percentiles de perímetro craneal para los pacientes al nacimiento.**

Percentiles	Alto aporte N (%)	Aporte normal N (%)	Artificial N (%)	Total pacientes N (%)
< p3	3 (10,7)	6 (21,4)	1 (7,1)	10 (14,3)
p 3-10	8 (28,6)	12 (42,9)	5 (35,7)	25 (35,7)
P 10-25	7 (25)	8 (28,6)	3 (21,4)	18 (25,7)
P 25-50	8 (28,6)	1 (3,6)	4 (28,6)	13 (18,6)
P 50-75	1 (3,6)	1 (3,6)	0	2 (2,9)
P 75-90	1 (3,6)	0	1 (7,1)	2 (2,9)

La distribución de percentiles al nacimiento del perímetro craneal, quizás no es tan homogénea como para los percentiles de peso y longitud, si bien, para los 3 grupos casi la totalidad de los pacientes al nacimiento (94,3 %) se encontraban por debajo del percentil 50 de perímetro craneal, encontrándose apenas el 5% por encima de dicho percentil. El grupo más numeroso estaba entre el percentil 3-10 de perímetro craneal con un 35,7 % del total de los recién nacidos de nuestra población.

#### 4.3.2 Ganancia ponderal y crecimiento

Para hacer la determinación de la ganancia ponderal y crecimiento, se ha tenido en cuenta los cambios de P3 a P4 y de P3 a P5. Se ha tomado de partida el punto 3 porque en ese momento cada grupo ya tiene su alimentación bien definida, es decir, en los grupos de lactancia materna ya están con la fortificación completa y el grupo de alto aporte va a iniciar su aporte máximo de proteínas.

Se ha definido el intervalo de P3 a P4 (10-12 días) porque en este período de tiempo la alimentación y los aportes nutricionales están muy controlados, la totalidad de los pacientes del estudio en este intervalo se encontraban hospitalizados y ninguno tenía alimentación directa al pecho.

El intervalo P3 a P5, es un período de tiempo más prolongado, pero en algunos casos llegado el P5 el paciente se encontraba de alta u otros neonatos lactaban al pecho, por tanto los aportes no están controlados de manera tan estricta en todos los pacientes.

##### 4.3.2.1 Ganancia ponderal

Vemos que hay diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos en cuanto al aumento de peso de P3 a P4, siendo superior para el grupo de alto aporte.

También encontramos esta diferencia entre el P3 y el P5.

Pero si analizamos el aumento de peso desde que el RN recupera su peso al nacimiento hasta P4 vemos que ahí ya no encontramos diferencias significativas, aunque el mayor aumento de peso es para el grupo de alto aporte y lactancia artificial.

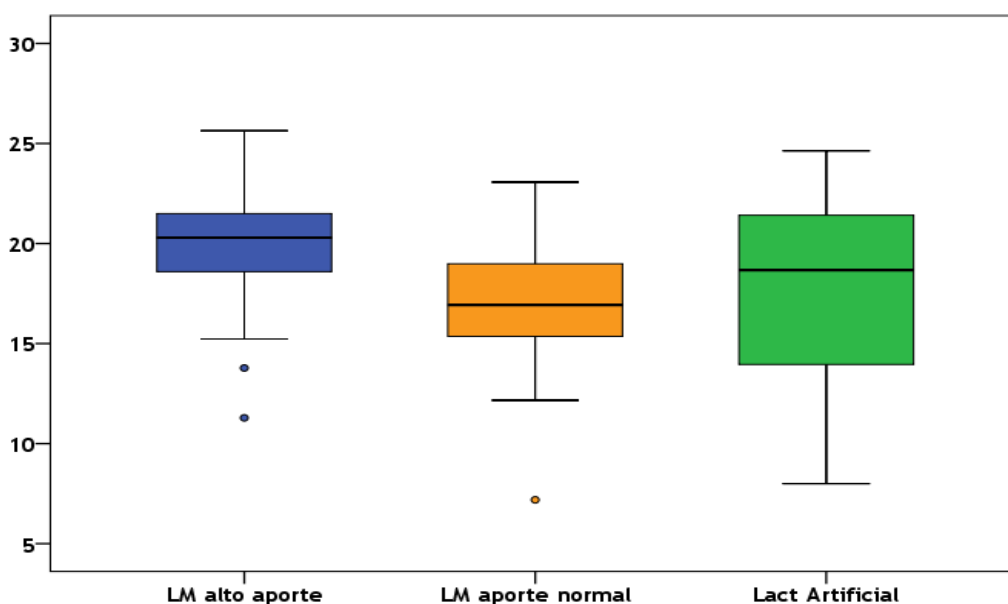
Se comparó desde recuperar peso al nacimiento hasta P4 porque entre estos dos puntos estaban muy controlados los aportes, si tomásemos hasta P5, como dijimos anteriormente, ya hay pacientes de alta en domicilio y otros con lactancia al pecho a los que ya no suplementábamos muchas tomas.

**Tabla 29: Aumento de peso en los 3 grupos.**

	Alto aporte	Aporte normal	Artificial	p-value
<b>P3-P4</b>	19,9 (3,1)	16,8 (3,1)	18,6 (7,5)	<b>0,037</b>
<b>P3-P5</b>	17,0 (2,1)	16,8 (2,7)	15,0 (2,3)	<b>0,030</b>
<b>Recuperación PN-p4</b>	18,4 (3,2)	16,8 (2,9)	19,3 (5,6)	0,080

Aumento de peso medido en g/kg/día. Entre paréntesis la desviación estándar.

Recuperación PN-p4: Intervalo de tiempo desde que recupera el peso al nacimiento al p4.



**Figura 11: Ganancia ponderal (g/kg/día) de P3 a P4 para los 3 grupos.**

Si comparamos los grupos que habían recibido sólo lactancia materna (ver tabla 30) vemos que la diferencia de peso es estadísticamente significativa de P3 a P4 pero no de P3 a P5.

Ante este hecho se analizó qué había pasado entre P4 y P5, observándose que sólo en este intervalo de tiempo el aumento ponderal era superior para el grupo de aporte estándar (17,39 g/kg/día frente a 16,48 del grupo de alto aporte). Desconocemos la causa que ha motivado el mayor incremento ponderal en el grupo de aporte estándar.

Si calculamos la diferencia de aumento de peso desde que se recuperaba peso al nacimiento hasta el punto 4, vemos que el aumento es superior para el grupo de alto aporte de forma significativa (18,4 g/kg/día vs 16,8 g/kg/día), probablemente a expensas del punto 3 al 4, ya que en este intervalo el aumento era muy superior en el grupo de alto aporte.

**Tabla 30: Aumento de peso en grupos de lactancia materna.**

	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte estándar Media ( $\pm$ DE)	p-value
<b>P3-P4</b>	19,9 (3,1)	16,8 (3,1)	<b>0,001</b>
<b>P3-P5</b>	17,1 (2,1)	16,8 (2,7)	0,737
<b>Recup PN-P4</b>	18,4 (3,17)	16,9 (2,9)	<b>0,045</b>
<b>P4-P5</b>	16,5 (2,8)	17,4 (4,1)	0,335

Aumento de peso medido en g/kg/día. Entre paréntesis la desviación estándar.

#### 4.3.2.2 Aumento de longitud

Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, el crecimiento (en cm por semana) es mayor para el grupo de alto aporte para los dos intervalos de tiempo.

El menor crecimiento en longitud, es para el grupo de lactancia artificial.

**Tabla 31: Aumento de longitud de P3 a P4 y de P3 a P5.**

	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte estándar Media ( $\pm$ DE)	Lactancia artificial Media ( $\pm$ DE)	p-value
<b>P3-P4</b>	1,37 (0,68)	1,08 (0,61)	1,02 (0,51)	0,115
<b>P3-P5</b>	1,18 (0,26)	1,12 (0,34)	1,00 (0,20)	0,181

Crecimiento de longitud en cm/semana.

#### 4.3.2.3 Aumento de perímetro craneal

En cuanto al perímetro craneal el aumento fue ligeramente superior para el grupo de lactancia artificial de P3 a P4, pero superior para el alto aporte de P3 a P5. Pero si comparamos los dos grupos de lactancia materna, el crecimiento fue muy similar en ambos grupos para estos dos períodos de tiempo.



Tabla 32: Aumento de perímetro craneal de P3 a P4 y de P3 a P5.

	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte estándar Media ( $\pm$ DE)	Lactancia artificial Media ( $\pm$ DE)	p-value
<b>P3-P4</b>	0,95 (0,32)	0,94 (0,36)	1,04 (0,39)	0,667
<b>P3-P5</b>	1,02 (0,14)	0,93 (0,21)	0,95 (0,18)	0,218

Incremento del perímetro craneal en cm/semana.

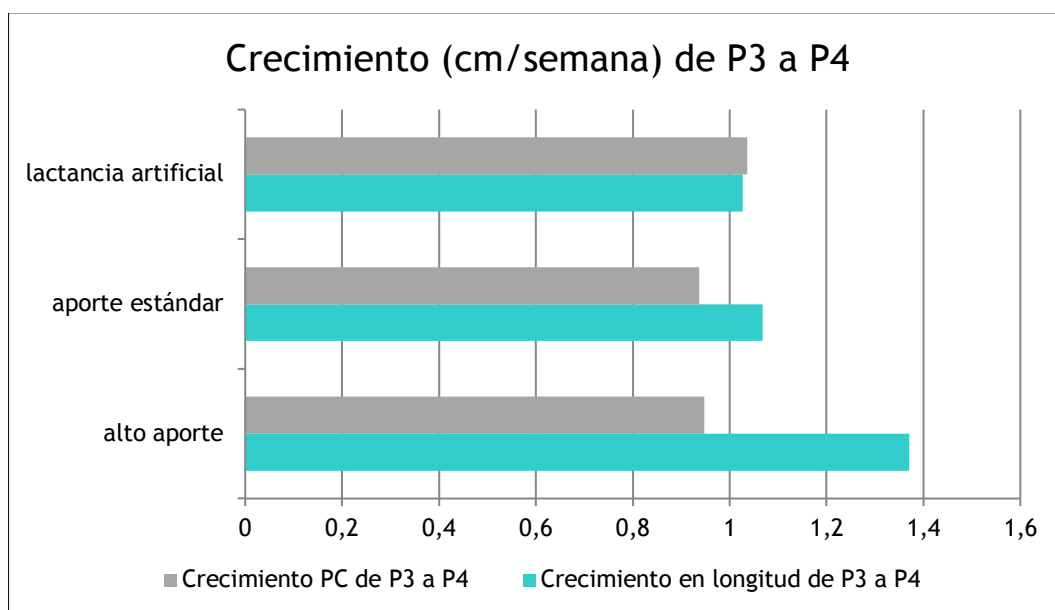


Figura 12: Crecimiento en longitud y PC de P3 a P4 para los 3 grupos.

#### 4.3.2.4 Percentiles

##### Percentiles de peso al alta

Para los 3 grupos, la mayor parte de los pacientes al alta se encontraban entre el percentil 3 y el 10, mientras que al ingreso se encontraban en el p10-25.

Por lo que había un descenso de percentil al alta para los tres grupos. Ver tabla 33.

Tabla 33: Percentiles de peso al alta.

	Alto aporte N (%)	Aporte normal N (%)	Artificial N (%)	Total pacientes N (%)
<b>&lt; p3</b>	5 (17,9)	7 (25)	2 (14,3)	14 (20)
<b>p 3-10</b>	<b>7 (25)</b>	<b>13 (46,4)</b>	<b>5 (35,7)</b>	25 (35,7)
<b>P 10-25</b>	6 (21,4)	4 (14,3)	4 (28,6)	14 (20)
<b>P 25-50</b>	4 (14,3)	3 (10,7)	3 (21,4)	10 (14,3)
<b>P 50-75</b>	6 (21,4)	1 (3,6)	0	7 (10)

**Tabla 34: Cambio de percentil de peso desde el ingreso al alta.**

	Alto aporte N (%)	Aporte estándar N (%)	Lactancia artificial N (%)
Baja de percentil	13 (46,4)	13 (46,4)	<b>8 (57,1)</b>
Mismo percentil	12 (42,9)	13 (46,4)	6 (42,9)
Sube de percentil	<b>3 (10,7)</b>	2 (7,1)	0 (0)

Cuando analizamos el cambio de percentil desde el ingreso hasta el alta en cada uno de los grupos, vemos que los pacientes que más aumentaban de percentil de peso durante el ingreso eran los del grupo de alto aporte, y los que más descendían eran los del grupo de lactancia artificial. Estos resultados están en relación con la ganancia ponderal mencionada en apartado anterior, en el que el grupo de alto aporte era el que mayor incremento de peso presentaba durante el ingreso.

### Percentiles de longitud al alta

Al alta, los dos grupos de lactancia materna presentaban un mayor porcentaje de pacientes por debajo del percentil 3 de longitud, mientras que el grupo de lactancia artificial se encontraban entre el p3-10. Ver tabla 35.

Curiosamente, los que más bajaban de percentil de longitud eran también los del grupo de alto aporte, a pesar de que el mayor crecimiento en cm/semana era para este mismo grupo; y los que más subían eran los del grupo de lactancia artificial, al contrario de lo que ocurría con los percentiles de peso. Ver tabla 36.

**Tabla 35: Percentiles de longitud al alta para los 3 grupos.**

	Alto aporte N (%)	Aporte normal N (%)	Artificial N (%)	Total pacientes N (%)
< p3	<b>8 (28,6)</b>	<b>11 (39,3)</b>	2 (14,3)	21 (30)
p 3-10	4 (14,3)	8 (28,6)	<b>6 (42,9)</b>	18 (25,7)
P 10-25	7 (25)	7 (25)	5 (35,7)	19 (27,1)
P 25-50	7 (25)	1 (3,6)	1(11,1)	9 (12,9)
P 50-75	1 (3,6)	1(3,6)	0	2 (2,9)
P 75-90	1 (3,6)	0	0	1 (1,4)

Tabla 36: Cambio de percentil de longitud desde el ingreso al alta.

	Alto aporte N (%)	Aporte estándar N (%)	Lactancia artificial N (%)
Baja de percentil	13 (46,4)	11 (39,3)	6 (42,9)
Mismo percentil	12 (42,9)	14 (50,0)	6 (42,9)
Sube de percentil	3 (10,7)	3 (10,7)	2 (14,3)

### Percentiles de perímetro craneal al alta

Para el perímetro craneal al alta, la mayor parte de los pacientes para cada grupo se encontraban entre el percentil 10 y el 25. Lo que implica que la mayoría de nuestros pacientes aumentaba de percentil de PC durante el ingreso.

Tabla 37: Percentiles de perímetro craneal al alta

	Alto aporte N (%)	Aporte normal N (%)	Artificial N (%)	Total pacientes N (%)
< p3	1 (3,6)	4 (14,3)	0	5 (7,1)
p 3-10	4 (14,3)	9 (32,1)	4 (28,6)	17 (24,3)
P 10-25	13 (46,4)	12 (42,9)	8 (57,1)	33 (47,1)
P 25-50	5 (17,9)	2 (7,1)	2 (14,3)	9 (12,9)
P 50-75	2 (7,1)	1 (3,6)	0	3 (4,3)
P 75-90	3 (10,7)	0	0	3 (4,3)

Tabla 38: Cambio de percentil de perímetro craneal desde el ingreso al alta.

	Alto aporte N (%)	Aporte estándar N (%)	Lactancia artificial N (%)
Baja de percentil	6 (21,4)	7 (25)	5 (35,7)
Mismo percentil	8 (28,6)	9 (32,1)	5 (35,7)
Sube de percentil	14 (50)	12 (42,9)	4 (28,6)

Los que más aumentaban de percentil de perímetro craneal eran los del grupo de alto aporte, y los que más descendían, los del grupo de lactancia artificial.

Por tanto, en cuanto a peso y perímetro craneal los que más aumentaban de percentil eran los del grupo de alto aporte, y los que más bajaban de percentil eran los del grupo de lactancia artificial.

En cuanto al aumento de percentil de longitud, los que más aumentaban de percentil respecto al ingreso eran el grupo de lactancia artificial.

Los dos grupos de lactancia materna presentan un comportamiento similar, si bien este aumento es mayor en el grupo de alto aporte.

Un dato importante es que más de la mitad de nuestros pacientes, independientemente del grupo al que pertenecían, aumentaban o se mantenían en el mismo percentil al alta respecto al ingreso para la longitud y el perímetro craneal.

Para el peso los grupos de lactancia materna aumentaban o se mantenían de percentil, sin embargo el 57,1% de los pacientes que recibían lactancia artificial descendían de percentil de peso al alta.

**Tabla 39: Porcentaje de pacientes que aumentan o se mantienen en mismo percentil durante el ingreso.**

	Alto aporte (%)	Aporte estándar (%)	Lactancia artificial (%)
<b>Peso</b>	53,6	53,5	42,9
<b>Longitud</b>	53,6	60,7	57,2
<b>Perímetro Craneal</b>	78,6	75	63

#### 4.4 DATOS BIOQUÍMICOS

El análisis bioquímico se llevó a cabo en los 5 puntos de control de nuestro estudio. Los datos analizados fueron: urea, creatinina, proteínas totales y albúmina.

Para calcular el valor de BUN se utilizó el valor de la urea al que se le aplicaba un factor de conversión.

En la tabla 40 podemos observar las cifras de cada parámetro bioquímico en cada uno de los 5 puntos del estudio.

**Tabla 40: Valores de parámetros bioquímicos.**

Parámetro bioquímico	Extracción analítica	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte estándar Media ( $\pm$ DE)	Artificial Media ( $\pm$ DE)	p-value
<b>BUN</b>	P1	24,5 (12,1)	18,8 (9,9)	21,5 (27,3)	0,152
	P2	16,1 (9,5)	12,5 (6,2)	16,3 (8,4)	0,230
	P3	6,9 (3,2)	5,6 (1,9)	9,5 (4,3)	<b>0,006</b>
	P4	8,2 (3,3)	4,8 (1,8)	8,1 (2,7)	<b>&lt;0,001</b>
	P5	6,3 (2,3)	6,0 (3,5)	7,0 (3,4)	0,481
<b>Creatinina</b>	P1	0,53 (0,26)	0,50 (0,22)	0,59 (0,23)	0,524
	P2	0,41 (0,17)	0,41 (0,16)	0,40 (0,13)	0,964
	P3	0,38 (0,11)	0,37 (0,14)	0,34 (0,16)	0,687
	P4	0,29 (0,09)	0,29 (0,10)	0,29 (0,08)	0,996
	P5	0,19 (0,06)	0,19 (0,07)	0,18 (0,05)	0,872
<b>Prot. totales</b>	P1	4,96 (0,63)	4,79 (0,64)	4,83 (0,71)	0,622
	P2	4,84 (0,50)	4,87 (0,62)	4,96 (0,40)	0,778
	P3	4,93 (0,37)	4,77 (0,51)	4,94 (0,50)	0,387
	P4	4,74 (0,40)	4,59 (0,41)	4,69 (0,35)	0,541
	P5	4,61 (0,28)	4,45 (0,34)	4,77 (0,33)	<b>0,012</b>
<b>Albúmina</b>	P1	2,66 (0,32)	2,62 (0,38)	2,72 (0,40)	0,661
	P2	2,62 (0,37)	2,63 (0,44)	2,71 (0,38)	0,797
	P3	2,81 (0,35)	2,74 (0,42)	2,77 (0,39)	0,806
	P4	3,21 (1,27)	2,93 (0,38)	2,99 (0,30)	0,471
	P5	3,42 (0,29)	3,20 (0,38)	3,55 (0,45)	<b>0,012</b>

Los valores del BUN y creatinina se expresan en mg/dL. Los valores de proteínas totales y albúmina se expresan en g/dL.

En cuanto a los valores de BUN se puede objetivar como las mayores concentraciones para los 3 grupos son en el punto 1 y punto 2, coincidentes con las primeras semanas de vida donde hay mayor inmadurez renal y mayor inestabilidad clínica en muchos casos.

El nivel de BUN del punto 3 al punto 4 desciende, excepto en el grupo de alto aporte donde se produce un aumento, debido a este mayor aporte proteico en este punto, no alcanzando cifras patológicas en ninguno de los casos. Así como el nivel de BUN en el punto 4 en el grupo de alto aporte, se mantiene por debajo del valor que tenían en el punto 1 y en el

punto 2 que correspondía con ese período de inmadurez e inestabilidad clínica en muchos casos.

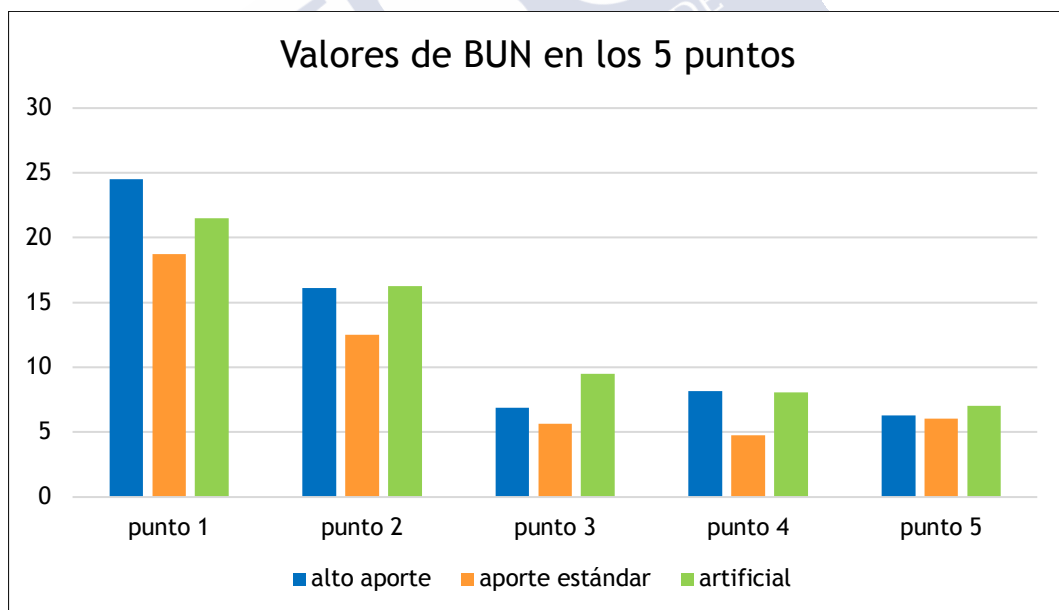
Las diferencias en los niveles de BUN son significativas entre los 3 grupos para P3 y P4, sin embargo si comparamos sólo los grupos de lactancia materna, esta diferencia es sólo significativa para P4, ya que en P3 el aporte proteico en estos dos grupos es muy similar, mientras que en el grupo de lactancia artificial el aporte proteico en P3 era más elevado.

En el punto 5 ya no hay diferencias entre los dos grupos.

**Tabla 41: Concentraciones de BUN para los grupos de lactancia materna**

	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte estándar Media ( $\pm$ DE)	p-value Media ( $\pm$ DE)
BUN en P3	6,9 (3,2)	5,6 (1,9)	0,186
BUN en P4	8,2 (3,3)	4,8 (1,8)	<0,001
BUN en P5	6,3 (2,3)	6,0 (3,5)	0,350

Los valores se expresan en mg/dL.



**Figura 13: Valores de BUN en los 5 puntos.**

La creatinina presenta valores mayores en los dos primeros puntos por el mismo motivo que el BUN. No objetivándose diferencias en los demás puntos, a pesar del distinto aporte proteico. Vemos como el valor de la creatinina desciende a lo largo del ingreso conforme avanza la edad gestacional y los días de vida del paciente.

En cuanto a las proteínas totales y la albúmina no hay diferencias entre los 3 grupos hasta llegar al punto 5, donde la cifra de proteínas totales y albúmina es mayor en el grupo de lactancia artificial y alto aporte respecto al grupo de fortificación estándar. Probablemente motivado por un mayor aporte proteico mantenido en estos grupos durante el ingreso. Si bien, a lo largo del estudio no hay diferencias en los valores de proteínas totales y albúmina entre los tres grupos, a pesar de que el aporte proteico es distinto (en el punto 4 y 5).

También podemos observar como el valor de la albúmina aumenta a los largo del tiempo independientemente del grupo al que pertenece, alcanzando su valor más alto en el último control para los tres grupos del estudio.

#### 4.5 IGF-1 E IGFBP-3

Los valores de IGF-1 y de IGFBP-3 son superiores cuánto mayor es el aporte calórico y proteico, y vemos que esta relación es superior con el valor de IGF-1, donde las diferencias para estos niveles entre el grupo de alto aporte y aporte estándar son significativas; mientras que a pesar de que las cifras de IGFBP-3 son superiores, la diferencia no es significativa. Ver tabla 42.

**Tabla 42: Valores de IGF-1 e IGFBP-3 para los tres grupos.**

	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte estándar Media ( $\pm$ DE)	Lactancia Artificial Media ( $\pm$ DE)	p-value
<b>IGF-1</b>	84,6 (26,1)	68,3 (18,3)	75,4 (14,0)	<b>0,024</b>
<b>IGFBP-3</b>	1,31 (0,26)	1,16 (1,16)	1,23 (1,23)	0,124

Unidades de IGF-1 en ng/ml. Unidades de IGFBP-3 en mg/L.

Según la literatura los niveles de IGF-1 y de IGFBP-3 están en relación con la edad gestacional y los días de vida del recién nacido, siendo estos niveles más bajos en RNP y en primeros días de vida. En este estudio, la determinación de IGF-1 y de IGFBP-3 se realizó sólo en una ocasión (punto 5), que correspondía con una edad gestacional corregida entre 37-40 semanas y llegado este punto todos los RN incluidos en el estudio ya tenían más de un mes de vida, por lo que no hubo diferencias entre estos dos grupos. Ver tabla 43.

**Tabla 43: Valores de IGF-1 e IGFBP-3 para menores y mayores de 28 semanas.**

	$\leq 28$ semanas Media ( $\pm$ DE)	$>28$ semanas Media ( $\pm$ DE)	p-value
<b>IGF-1</b>	75,2 (25,0)	76,4 (20,5)	0,846
<b>IGFBP-3</b>	1,23 (0,35)	1,23 (0,23)	0,959

Unidades de IGF-1 en ng/ml. Unidades de IGFBP-3 en mg/L.

Otro de los factores que influye en estos valores es el sexo, siendo los valores en varones inferiores a los de las mujeres, tal como se muestra también en nuestra población. Ver tabla 44.

**Tabla 44: Valores de IGF-1 e IGFBP-3 en función del sexo.**

	Varón Media ( $\pm$ DE)	Mujer Media ( $\pm$ DE)	p-value
<b>IGF-1</b>	67,7 (17,6)	83,8 (22,9)	<b>0,002</b>
<b>IGFBP-3</b>	1,18 (0,26)	1,28 (0,28)	0,150

Unidades de IGF-1 en ng/ml. Unidades de IGFBP-3 en mg/L.

El peso al nacimiento también parece influir, así como la pérdida ponderal (a mayor pérdida, valores más bajos), si comparamos el grupo de pacientes con RCIU con el resto de los pacientes, se objetivan valores de IGF-1 más bajos en los RNP con antecedente de RCIU, si bien esta diferencia no fue significativa; ni tampoco se observó ninguna diferencia en cuanto a los niveles de IGFBP-3. Ver tabla 45.

**Tabla 45: Valores de IGF-1 e IGFBP-3 para RCIU y no RCIU**

	RCIU Media ( $\pm$ DE)	No RCIU Media ( $\pm$ DE)	p-value
<b>IGF-1</b>	72,1 (22,0)	77,2 (21,9)	0,426
<b>IGFBP-3</b>	1,24 (0,33)	1,23 (0,26)	0,911

Unidades de IGF-1 en ng/ml. Unidades de IGFBP-3 en mg/L.

Si por otro lado comparamos los valores de estos factores en RNP acordes a edad gestacional en comparación con los pequeños a edad gestacional (tabla 46). Vemos que tampoco existe ninguna diferencia entre estos dos grupos.

**Tabla 46: Valores de IGF-1 e IGFBP-3 para PEG y AEG**

	PEG Media ( $\pm$ DE)	AEG Media ( $\pm$ DE)	p-value
<b>IGF-1</b>	75,6 (21,3)	76,1 (22,4)	0,934
<b>IGFBP-3</b>	1,25 (0,30)	1,23 (0,27)	0,752

Unidades de IGF-1 en ng/ml. Unidades de IGFBP-3 en mg/L.



Hay que tener en cuenta que para observar las diferencias en estos valores para recién nacidos con antecedente de RCIU o bien pequeños para la edad gestacional habría que realizar la determinación analítica probablemente al nacimiento, y no en el último punto del estudio como se realizó en nuestro caso.

Si comparamos los pacientes que al alta presentaban un percentil de peso inferior o igual al del ingreso en comparación con los que subían de percentil al alta respecto al peso al ingreso, vemos que tanto el valor de IGF-1 y de IGFBP-3 son valores superiores en el grupo que subía de percentil de una forma estadísticamente significativa.

**Tabla 47: Valores de IGF-1 e IGFBP-3 según los cambios en el percentil de peso:**

	≤ percentil Media (±DE)	>percentil Media (±DE)	p-value
<b>IGF-1</b>	74,4 (21,5)	95,4 (19,2)	<b>0,038</b>
<b>IGFBP-3</b>	1,21 (0,26)	1,47 (0,29)	<b>0,04</b>

Unidades de IGF-1 en ng/ml. Unidades de IGFBP-3 en mg/L.

Estos resultados apoyan la relación existente entre los valores de IGF-1 y de IGFBP-3 con el estado nutricional, de tal manera que el estado nutricional interviene en la regulación de la producción de IGF-1 durante los primeras semanas de vida.

**Tabla 48: Valores de IGF-1 e IGFBP-3 según los cambios en el percentil de longitud.**

	≤ percentil Media (±DE)	>percentil Media (±DE)	p-value
<b>IGF-1</b>	75,0 (21,0)	83,2 (28,4)	0,324
<b>IGFBP-3</b>	1,25 (0,28)	1,12 (0,19)	0,236

Unidades de IGF-1 en ng/ml. Unidades de IGFBP-3 en mg/L.

Al analizar si hay relación con el crecimiento (aumento de longitud), vemos que no hay diferencias en los valores.

También se estudió si existía relación en nuestros pacientes entre los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 y la presencia de retinopatía de la prematuridad, si bien para los pacientes sin retinopatía y aquellos con una retinopatía leve que no precisaron tratamiento no había diferencias; pero al compararlos con los niveles de los pacientes con retinopatía más severa que precisaron tratamiento (tanto médico con ranivizumab como tratamiento con láser), los valores de ambos factores fueron más bajos para este grupo, siendo para la IGFBP-3 de una manera estadísticamente significativa. Ver tabla 49.

Por otro lado mencionar que el 66% de las retinopatías que precisaron tratamiento pertenecían al grupo de lactancia artificial.

**Tabla 49: Valores de IGF-1 e IGFBP-3 en función de la Retinopatía de la prematuridad.**

	No ROP Media ( $\pm$ DE)	ROP no plus Media ( $\pm$ DE)	ROP con tratamiento Media ( $\pm$ DE)	p-value
<b>IGF-1</b>	76,2 (21,6)	79,7 (22,3)	54,5 (17,4)	0,192
<b>IGFBP-3</b>	1,22 (0,24)	1,33 (0,34)	0,87 (0,17)	<b>0,029</b>

Unidades de IGF-1 en ng/ml. Unidades de IGFBP-3 en mg/L.

#### 4.6 AMINOÁCIDOS

Fueron extraídas y analizadas un total de 336 muestras para análisis en muestra de sangre en papel: 68 (97%) en el punto 1, 70 (100%) en el punto 2, 70 (100%) en el punto 3, 68 (97%) en el punto 4, 60 (85,7%) en el punto 5. Ver tabla 50.

Obteniéndose un total de 4368 valores de aminoácidos.

La mayoría de muestras perdidas se encuentran en el punto 5, lo que es debido a que muchos pacientes se encontraban de alta en el momento del punto 5, por lo que algunos no acudieron al control analítico establecido. Las muestras perdidas de los otros 4 puntos (4 muestras) se deben a transfusiones realizadas los 8 días previos al momento que correspondía la toma de muestra, por lo que en estos casos no se realizó esta determinación de aminoácidos.

**Tabla 50: Número total de muestras de aminoácidos analizadas para cada grupo.**

	Alto aporte	Aporte estándar	Artificial	Total
<b>P1</b>	26	28	14	68
<b>P2</b>	28	28	14	70
<b>P3</b>	28	28	14	70
<b>P4</b>	28	26	14	68
<b>P5</b>	23	26	11	60
<b>TOTAL</b>	133	136	67	<b>336</b>

#### 4.6.1 Valores medios de los aminoácidos a lo largo del estudio

Para nuestra muestra de pacientes recién nacidos pretérmino la prolina, valina, leucina y fenilalanina presentaban un comportamiento similar, apareciendo el nivel más elevado a las 72 horas de vida para luego descender hasta el tercer punto y mantenerse estable hasta la última determinación cuando alcanzaban al menos las 37 semanas de edad gestacional corregida.

La arginina, citrulina, ornitina y tirosina mantenían valores muy estables a lo largo del estudio.

La metionina presentaba la mayor concentración en la primera determinación, pero luego descendía para mantenerse estable y por último, la alanina descendía sus valores progresivamente hasta el tercer punto para luego volver a ascender a partir del cuarto.

Ver figura 14.

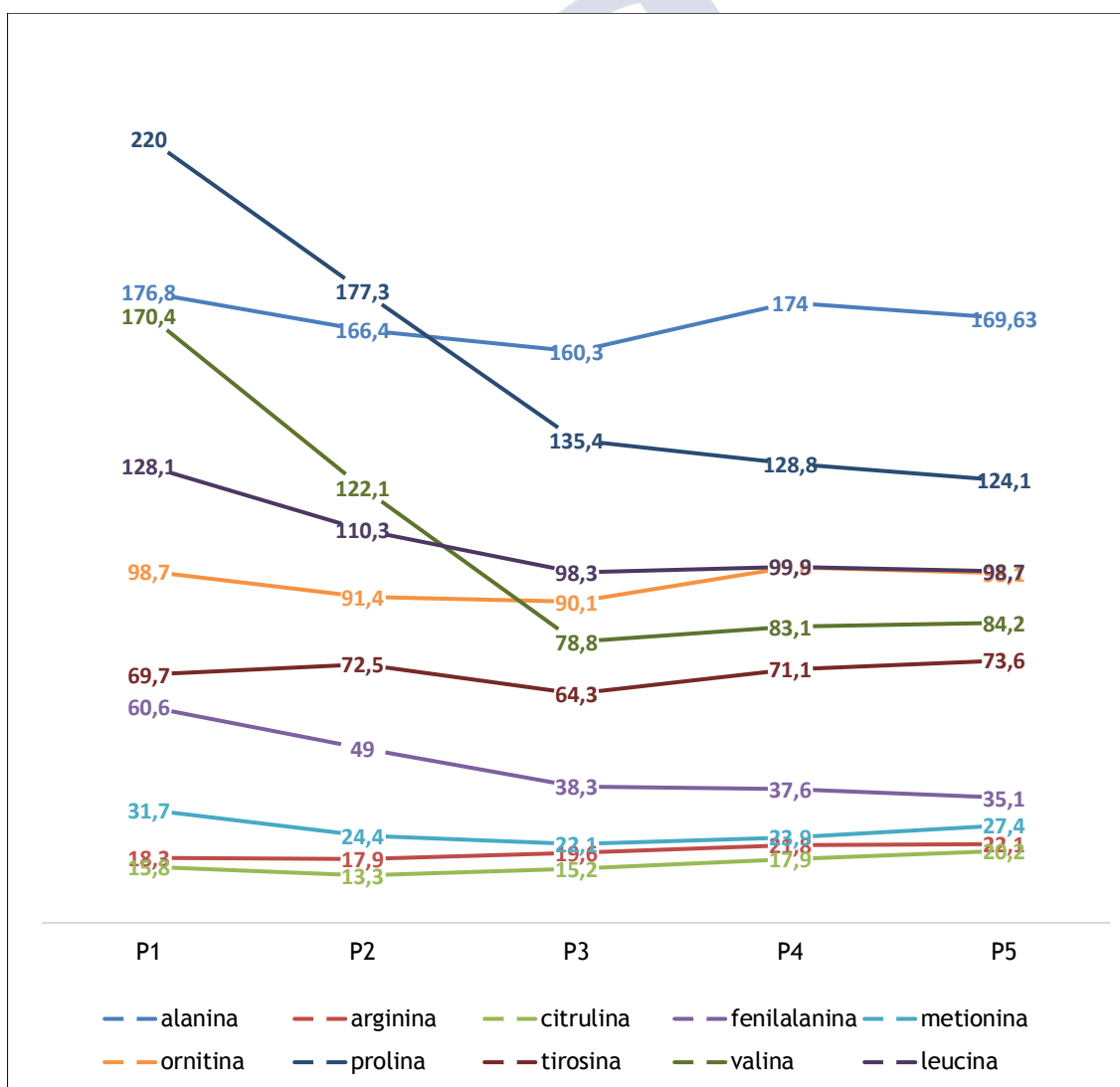


Figura 14: Evolución de los niveles medios de los aminoácidos (micromol/L) durante el estudio.

Analizamos por otro lado los valores medios de aminoácidos en los 5 puntos del estudio para los 3 grupos, con el fin de observar si había diferencias entre ellos en función de la alimentación recibida.

En la siguiente tabla se representan los valores de aminoácidos para cada uno de los tres grupos del estudio.

**Tabla 51: Valores medios de aminoácidos para cada grupo en los 5 puntos.**

Aminoácido	Extracción analítica	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte estándar Media ( $\pm$ DE)	Lactancia artificial Media ( $\pm$ DE)	p-value
Alanina	P1	171,4 (55,1)	187,9 (60,2)	164,7 (56,6)	0,434
	P2	157,9 (48,1)	169,3 (59,5)	177,6 (54,0)	0,602
	P3	161,5 (63,9)	152,3 (41,1)	174,0 (75,0)	0,812
	P4	164,2 (57,6)	172,3 (147,6)	196,9 (80,3)	0,120
	P5	176,7 (57,4)	163,1 (56,7)	170,2 (77,2)	0,636
Arginina	P1	17,1 (11,4)	21,6 (14,8)	14,0 (7,2)	0,074
	P2	15,6 (7,4)	19,1 (12,4)	20,5 (14,9)	0,726
	P3	18,5 (10,9)	18,4 (12,7)	24,4 (15,8)	0,244
	P4	20,7 (13,1)	17,6 (14,1)	31,6 (19,4)	<b>0,016</b>
	P5	25,9 (12,5)	17,9 (17,8)	24,2 (8,7)	<b>0,004</b>
Citrulina	P1	16,7 (4,7)	15,5 (4,2)	14,6 (3,9)	0,293
	P2	13,2 (5,6)	12,2 (5,0)	15,8 (3,9)	<b>0,017</b>
	P3	15,3 (6,7)	13,0 (4,9)	19,4 (7,4)	<b>0,013</b>
	P4	18,8 (7,8)	14,9 (6,3)	21,9 (9,5)	<b>0,001</b>
	P5	22,4 (7,8)	18,1 (6,4)	20,4 (5,5)	0,110
Fenilalanina	P1	59,4 (14,2)	64,7 (16,4)	54,5 (10,1)	0,113
	P2	48,3 (11,2)	49,9 (12,8)	48,8 (9,0)	0,955
	P3	37,4 (11,2)	37,0 (11,1)	42,6 (10,2)	0,341
	P4	37,4 (11,8)	37,1 (9,5)	39,1 (12,3)	0,902
	P5	34,5 (7,3)	33,5 (10,1)	40,2 (7,6)	0,141
Fenilalanina/ tirosina	P1	1,06 (0,48)	1,31 (0,56)	0,95 (0,44)	0,069
	P2	0,89 (0,44)	0,87 (0,37)	0,95 (0,33)	0,720
	P3	0,69 (0,27)	0,64 (0,16)	0,74 (0,27)	0,614
	P4	0,61 (0,25)	0,68 (0,18)	0,57 (0,14)	0,104
	P5	0,50 (0,14)	0,57 (0,19)	0,60 (0,19)	0,289
Metionina	P1	29,1 (8,8)	35,0 (12,3)	30,0 (7,9)	0,114
	P2	22,0 (8,9)	24,6 (12,4)	28,6 (9,5)	0,131
	P3	21,6 (6,7)	21,0 (6,1)	25,4 (5,2)	<b>0,038</b>
	P4	23,4 (6,4)	21,7 (6,1)	29,2 (7,7)	<b>0,018</b>
	P5	27,6 (6,2)	25,1 (7,0)	32,3 (9,7)	<b>0,046</b>
Ornitina	P1	101,4 (28,2)	100,4 (33,3)	90,2 (24,6)	0,488
	P2	89,6 (30,8)	88,3 (35,3)	101,4 (28,1)	0,255
	P3	88,6 (30,6)	82,4 (31,4)	108,4 (40,2)	0,117
	P4	101,8 (32,5)	86,0 (32,4)	121,7 (39,8)	<b>0,002</b>
	P5	102,0 (22,8)	96,1 (29,00)	94,6 (18,1)	0,535

Unidades en micromol/L.

Tabla 51 (continuación): Valores medios de aminoácidos para cada grupo en los 5 puntos.

Aminoácido	Extracción analítica	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte estándar Media ( $\pm$ DE)	Lactancia artificial Media ( $\pm$ DE)	p-value
Prolina	P1	209,3 (78,5)	238,2 (63,7)	203,2 (74,8)	0,216
	P2	161,1 (67,1)	180,0 (68,4)	204,5 (103,5)	0,449
	P3	130,9 (36,2)	135,7 (47,2)	144,0 (38,0)	0,530
	P4	132,4 (35,9)	117,3 (33,3)	142,9 (38,1)	0,095
	P5	124,2 (31,7)	126,1 (28,2)	119,0 (22,0)	0,887
Tirosina	P1	68,2 (28,8)	65,7 (33,6)	80,3 (61,2)	0,858
	P2	74,0 (37,3)	77,8 (62,6)	58,8 (18,8)	0,350
	P3	62,9 (25,5)	64,6 (23,5)	66,5 (23,3)	0,797
	P4	75,8 (26,9)	64,1 (30,8)	74,6 (18,6)	0,036
	P5	80,7 (29,2)	65,1 (20,5)	79,2 (27,3)	0,093
Valina	P1	167,9 (49,0)	183,4 (52,3)	149,2 (38,6)	0,110
	P2	117,4 (46,0)	123,3 (57,8)	129,0 (52,4)	0,886
	P3	80,5 (27,5)	73,3 (19,7)	86,5 (20,7)	0,175
	P4	90,8 (28,7)	71,8 (20,0)	88,6 (28,5)	<b>0,012</b>
	P5	87,0 (32,8)	75,2 (25,4)	99,6 (39,4)	0,111
Leucina	P1	124,2 (34,1)	137,4 (59,9)	116,6 (20,5)	0,366
	P2	101,2 (27,2)	109,0 (38,5)	130,8 (37,8)	<b>0,035</b>
	P3	97,7 (43,8)	88,9 (23,7)	118,6 (31,1)	<b>0,006</b>
	P4	99,2 (32,6)	91,2 (30,1)	117,7 (29,6)	<b>0,026</b>
	P5	103,1 (35,3)	91,8 (28,0)	105,9 (39,1)	0,403
Leucina/ Alanina	P1	0,82 (0,20)	0,77 (0,23)	0,82 (0,19)	0,593
	P2	0,78 (0,19)	0,77 (0,22)	0,89 (0,23)	0,186
	P3	0,78 (0,22)	0,77 (0,19)	0,89 (0,21)	0,113
	P4	0,83 (0,21)	0,84 (0,18)	0,82 (0,15)	0,961
	P5	0,78 (0,13)	0,79 (0,16)	0,81 (0,19)	0,878
Leucina/ fenilalanina	P1	2,90 (0,77)	2,88 (0,58)	3,17 (0,98)	0,759
	P2	3,19 (1,21)	3,26 (1,08)	4,26 (2,61)	<b>0,023</b>
	P3	3,97 (1,38)	3,94 (1,20)	4,22 (1,40)	0,480
	P4	4,29 (1,55)	4,00 (1,72)	4,75 (0,74)	<b>0,044</b>
	P5	4,54 (1,07)	5,19 (4,63)	3,99 (1,01)	0,382

Unidades en micromol/L.

En la tabla 51 se muestran todos los valores de aminoácidos para los 3 grupos en los 5 puntos. No hay diferencias estadísticamente significativas para los 3 grupos en el primer punto como cabía esperar. A partir del punto 2, los valores de aminoácidos permanecen muy similares para los dos grupos de lactancia materna, pero empiezan a tener valores superiores el grupo que recibía lactancia artificial, siendo más marcada esta diferencia en los puntos 3 y 4; presentando el grupo de lactancia artificial valores de aminoácidos superiores a los otros dos grupos para la mayoría de los aminoácidos (alanina, arginina, citrulina, fenilalanina, *fenilalanina/tirosina*, metionina, ornitina, prolina, leucina y *leucina/fenilalanina*) y de una manera estadísticamente significativa para la arginina, citrulina, metionina, ornitina y leucina.

Sin embargo en el punto 5 los valores mayores de aminoácidos ya no los encontramos en el grupo de lactancia artificial, sino en el de LM de alto aporte (alanina, arginina, citrulina,

ornitina, prolina, tirosina y *leucina/fenilalanina*). Debido a que con lactancia artificial los aportes elevados de aas son desde el principio, en cambio en el grupo de alto aporte a partir del punto 4 el aporte proteico es superior respecto a los otros dos grupos. Lo cual se traduce que en nuestra población un aporte proteico elevado mantenido tiene reflejo en el perfil de aminoácidos en sangre.

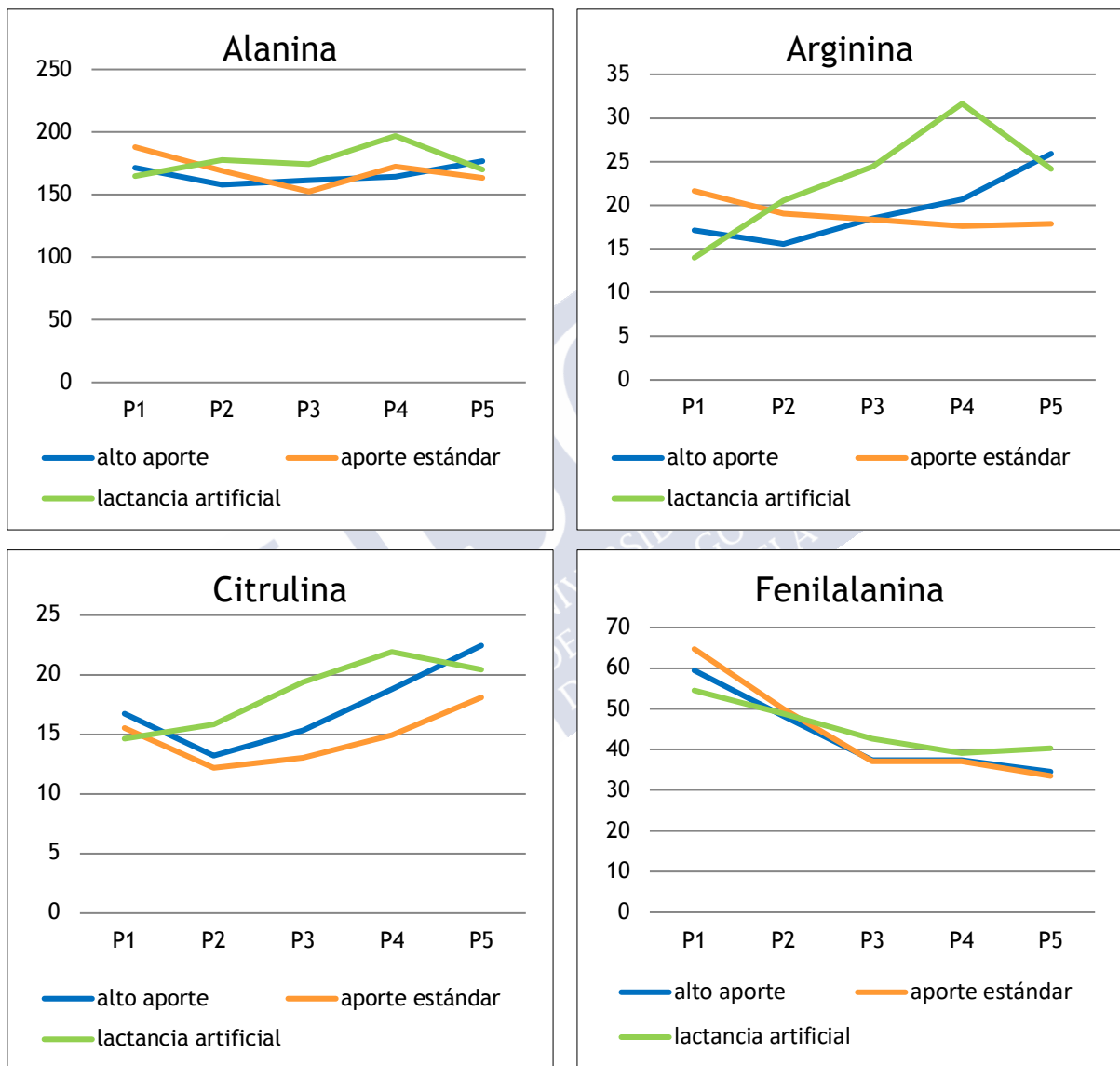


Figura 15 (a): Evolución de los valores medios de aminoácidos (micromol/L) en los 5 puntos

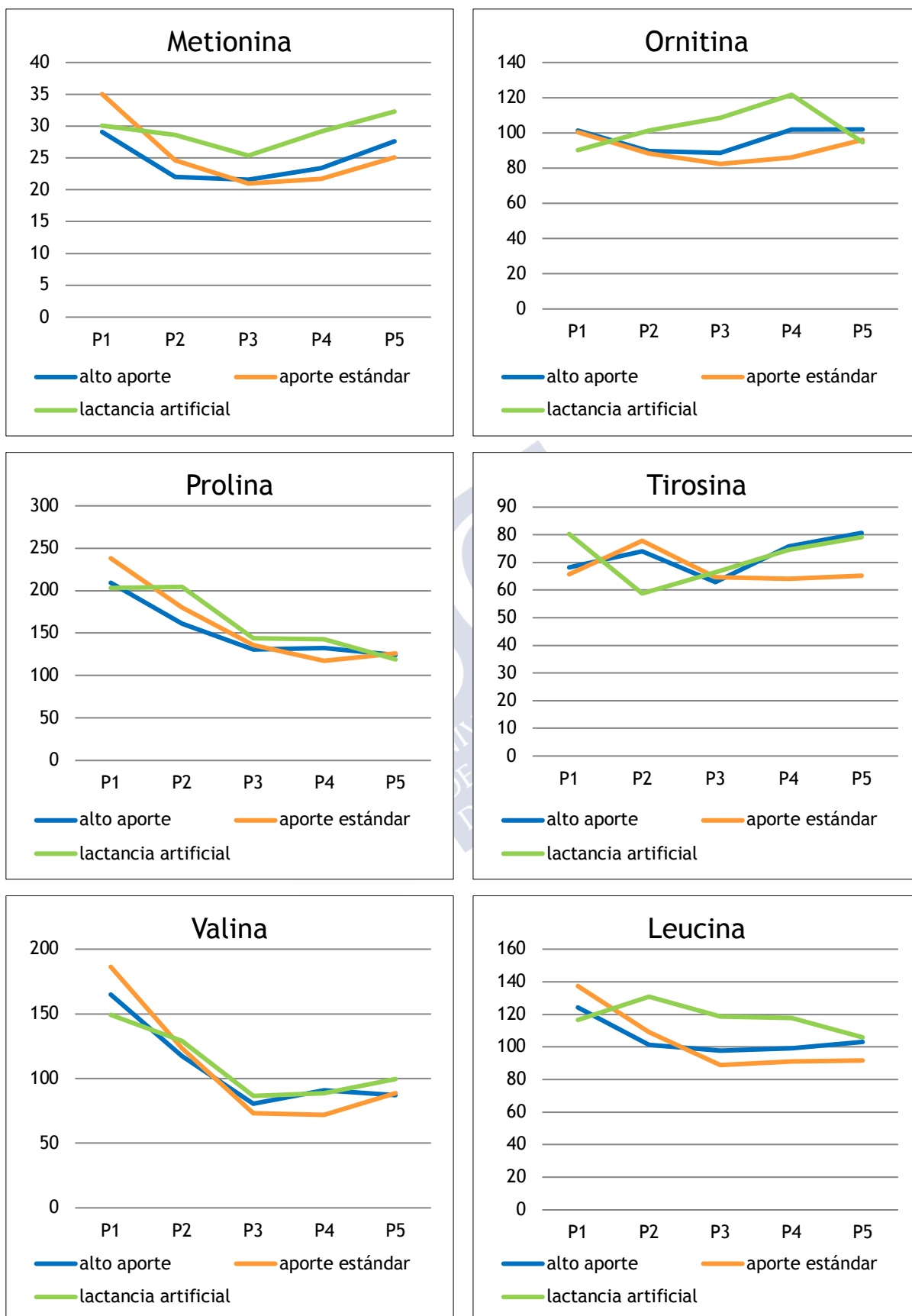


Figura 15 (b): Evolución de los valores medios de aminoácidos (micromol/L) en los 5 puntos

#### 4.6.2 Valores de aminoácidos en los dos grupos que recibieron lactancia materna

Si comparamos sólo los grupos de lactancia materna (ver tabla 52), podemos observar cómo hay diferencias entre los valores medios en P4 para todos los aminoácidos, siendo los niveles más elevados (con excepción de la alanina) en el grupo de alto aporte, y presentando diferencias estadísticamente significativas para la citrulina, tirosina, valina y ornitina.

No se trata de un hecho casual, ya que si nos fijamos en los valores de aminoácidos en el punto 3 para estos dos grupos, observamos que los valores no son superiores en todos los aas para el primer grupo, lo que quiere decir que a mayor aporte proteico se refleja en un aumento del valor total de algunos aas. De hecho las diferencias en los valores de aas de p3 a p4 eran superiores en el primer grupo, en el cual se producía un aumento de dichos valores para todos los aas con excepción de la fenilalanina en el que este valor se mantiene estable.

En el punto 5 todos los valores de aminoácidos (con excepción de la prolina) son superiores para el grupo de alto aporte, aunque de manera significativa sólo para la citrulina, la tirosina y la arginina.

**Tabla 52: Valores medios de aas (micromol/L) para los grupos de LM en los puntos 3, 4 y 5.**

Aminoácido	Extracción Analítica	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte estándar Media ( $\pm$ DE)	p-value
Alanina	P3	161,5 (63,9)	152,3 (41,1)	0,961
	P4	164,2 (57,6)	172,3 (147,6)	0,253
	P5	176,7 (57,4)	163,1 (56,7)	0,367
Arginina	P3	18,5 (10,9)	18,4 (12,7)	0,600
	P4	20,7 (13,1)	17,6 (14,1)	0,171
	P5	25,9 (12,5)	17,9 (17,8)	<b>0,004</b>
Citrulina	P3	15,3 (6,7)	13,0 (4,9)	0,225
	P4	18,8 (7,8)	14,9 (6,3)	<b>0,009</b>
	P5	22,4 (7,8)	18,1 (6,4)	<b>0,047</b>
Fenilalanina	P3	37,4 (11,2)	37,0 (11,1)	0,806
	P4	37,4 (11,8)	37,1 (9,5)	0,742
	P5	34,5 (7,3)	33,5 (10,1)	0,873
Fenilalanina/ tirosina	P3	0,69 (0,27)	0,64 (0,16)	0,682
	P4	0,61 (0,25)	0,68 (0,18)	0,085
	P5	0,50 (0,14)	0,57 (0,19)	0,270
Metionina	P3	21,6 (6,7)	21,0 (6,1)	0,935
	P4	23,4 (6,4)	21,7 (6,1)	0,315
	P5	27,6 (6,2)	25,1 (7,0)	0,146
Ornitina	P3	88,6 (30,6)	82,4 (31,4)	0,471
	P4	101,8 (32,5)	86,0 (32,4)	<b>0,017</b>
	P5	102,0(22,8)	96,1 (29,00)	0,326



**Tabla 52 (continuación): Valores medios de aas (micromol/L) para los grupos de LM en los puntos 3, 4 y 5.**

Aminoácido	Extracción Analítica	Alto aporte Media ( $\pm$ DE)	Aporte estándar Media ( $\pm$ DE)	p-value
Prolina	P3	130,9 (36,2)	135,7 (47,2)	0,974
	P4	132,4 (35,9)	117,3 (33,3)	0,117
	P5	124,2 (31,7)	126,1 (28,2)	0,826
Tirosina	P3	62,9 (25,5)	64,6 (23,5)	0,577
	P4	75,8 (26,9)	64,1 (30,8)	<b>0,030</b>
	P5	80,7 (29,2)	65,1 (20,5)	<b>0,039</b>
Valina	P3	80,5 (27,5)	73,3 (19,7)	0,481
	P4	90,8 (28,7)	71,8 (20,0)	<b>0,006</b>
	P5	87,0 (32,8)	75,2 (25,4)	0,161
Leucina	P3	97,7 (43,8)	88,9 (23,7)	0,819
	P4	99,2 (32,6)	91,2 (30,1)	0,341
	P5	103,1 (35,3)	91,8 (28,0)	0,262
Leucina/ alanina	P3	0,78 (0,22)	0,77 (0,19)	0,755
	P4	0,83 (0,21)	0,84 (0,18)	0,856
	P5	0,78 (0,13)	0,79 (0,16)	0,822
Leucina/ fenilalanina	P3	3,97 (1,38)	3,94 (1,20)	0,712
	P4	4,29 (1,55)	4,00 (1,72)	0,550
	P5	4,54 (1,07)	5,19 (4,63)	0,802

#### 4.6.3 Diferencia de valores de aminoácidos de P3 a P4

Se produce un aumento en los valores de aminoácidos entre los puntos 3 y 4 para todos los aminoácidos del grupo de alto aporte, con excepción de la fenilalanina, que se mantiene estable. Si bien esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Este hecho no ocurre en los otros grupos donde los valores entre estos dos puntos se mantienen con cifras más estables.

#### 4.6.4 Valores de aminoácidos alterados

Del total de 4368 valores de aminoácidos obtenidos, 81 presentaban valores fuera de rango, lo que representa el 1,85% del total.

De los 70 recién nacidos pretérminos incluidos en nuestro estudio, 48 (68,6%) presentaban algún valor fuera de rango.

Como vemos en la tabla 53 el aminoácido alterado con mayor frecuencia es la arginina en el punto 1, seguida del cociente leucina/fenilalanina y en mucha menor medida: citrulina, tirosina, metionina, fenilalanina/tirosina, ornitina, alanina y leucina.

El punto en el que se encontraban más valores alterados es el punto 1 a expensas de la arginina. En el resto de los puntos son mucho menores las alteraciones, presentando el valor más bajo en el último punto.

**Tabla 53: Aminoácidos alterados para los 3 grupos a lo largo del estudio.**

Aminoácido	Extracción analítica	Alto aporte	Aporte estándar	Lactancia artificial	Total
Alanina	P1	0	0	0	0
	P2	0	0	0	0
	P3	0	0	0	0
	P4	0	1	0	1
	P5	0	0	0	0
	Total	0	1	0	1
Arginina	P1	11	18	4	33
	P2	0	0	0	0
	P3	0	0	0	0
	P4	0	0	0	0
	P5	0	0	0	0
	Total	11	18	4	33
Citrulina	P1	0	0	0	0
	P2	1	0	0	1
	P3	1	0	1	2
	P4	1	0	1	2
	P5	2	0	0	2
	Total	5	0	2	7
Fenilalanina	P1	0	0	0	0
	P2	0	0	0	0
	P3	0	0	0	0
	P4	0	0	0	0
	P5	0	0	0	0
	Total	0	0	0	0
Fenilala/ tirosina	P1	2	1	0	3
	P2	1	0	0	1
	P3	0	0	0	0
	P4	0	0	0	0
	P5	0	0	0	0
	Total	3	1	0	4
Metionina	P1	0	1	1	2
	P2	0	1	0	1
	P3	0	0	0	0
	P4	0	0	0	0
	P5	0	0	2	2
	Total	0	2	3	5
Ornitina	P1	0	0	0	0
	P2	0	1	0	1
	P3	0	0	1	1
	P4	1	0	0	1
	P5	0	0	0	0
	Total	1	1	1	3

Tabla 53 (continuación): Aminoácidos alterados para los 3 grupos a lo largo del estudio.

Aminoácido	Extracción analítica	Alto aporte	Aporte estándar	Lactancia artificial	Total
Prolina	P1	0	0	0	0
	P2	0	0	0	0
	P3	0	0	0	0
	P4	0	0	0	0
	P5	0	0	0	0
	Total	0	0	0	0
Tirosina	P1	0	0	2	2
	P2	1	1	0	2
	P3	1	0	0	1
	P4	0	1	0	1
	P5	0	0	0	0
	Total	2	2	2	6
Valina	P1	0	0	0	0
	P2	0	0	0	0
	P3	0	0	0	0
	P4	0	0	0	0
	P5	0	0	0	0
	Total	0	0	0	0
Leucina	P1	0	1	0	1
	P2	0	0	0	0
	P3	0	0	0	0
	P4	0	0	0	0
	P5	0	0	0	0
	Total	0	0	0	1
Leucina/ alanina	P1	0	0	0	0
	P2	0	0	0	0
	P3	0	0	0	0
	P4	0	0	0	0
	P5	0	0	0	0
	Total	0	0	0	0
Leucina/ fenilalanina	P1	0	0	0	0
	P2	2	2	1	5
	P3	4	1	1	6
	P4	4	1	0	5
	P5	3	2	0	5
	Total	13	6	2	21
	Total alterados	35 (2,02%)	33 (1,87%)	14 (1,61%)	81 (1,85%)

Número total de valores alterados, entre paréntesis el porcentaje para cada grupo.

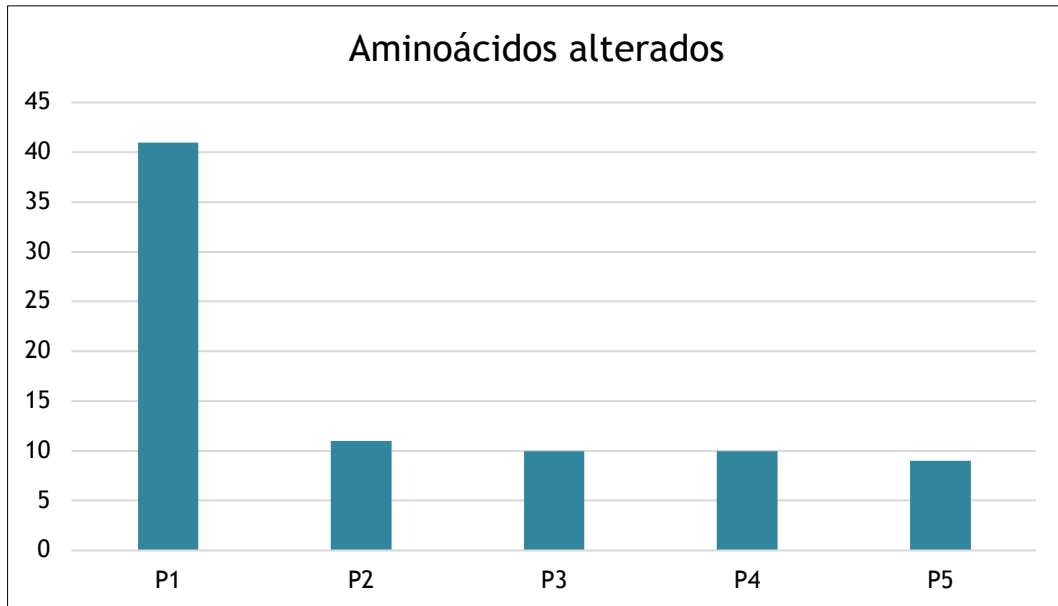


Figura 16: Aminoácidos alterados a lo largo del estudio.

Tal como muestra la figura 16 vemos que los valores fuera del rango de normalidad se distribuían de manera muy similar en los tres grupos (alto aporte 2,02%; aporte estándar 1,87%; artificial 1,61%). Los valores fuera de rango se distribuyen de forma independiente de la alimentación, por lo que aunque como vimos en el punto anterior, los cambios en los aportes de aminoácidos enterales se reflejan en los valores de aminoácidos en sangre, es decir, cuanto más aporte proteico, mayores niveles de aminoácidos, pero no reflejan cifras de aminoácidos patológicas.

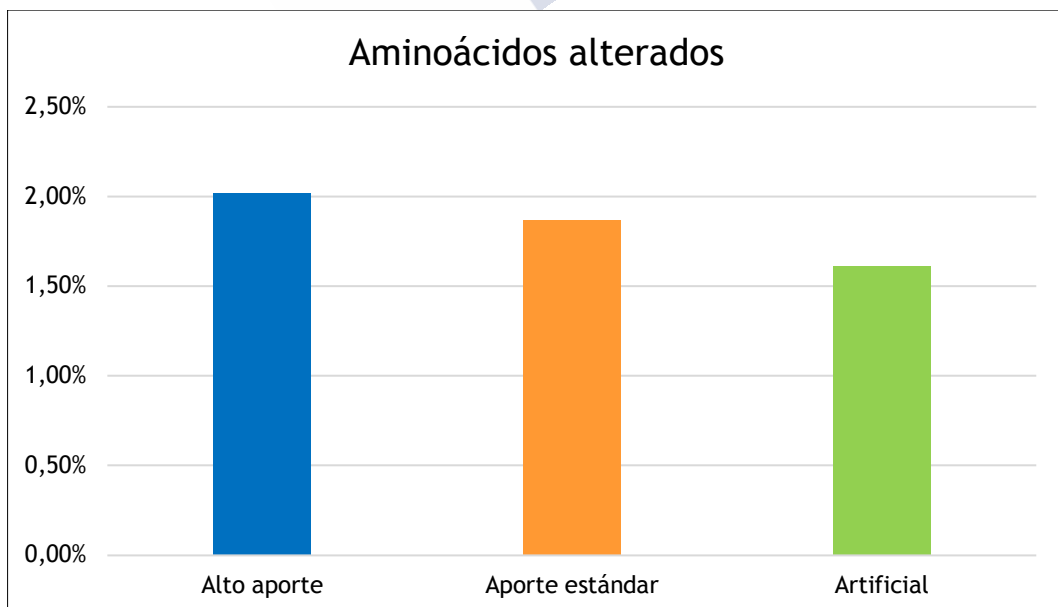


Figura 17: Aminoácidos alterados para los 3 grupos.

Ninguna cifra de estos aminoácidos fuera de rango fue diagnóstica para enfermedad metabólica, por lo que ninguno de los 70 pacientes incluidos en el estudio fue diagnosticado de error innato del metabolismo.

#### 4.6.5 Diferencias en los valores de aminoácidos entre menores y mayores de 28 semanas

Si comparamos los valores de aminoácidos entre los mayores y menores de 28 semanas, observamos que apenas hay diferencias entre ambos grupos, las diferencias que existen no tienen relación con el momento de la determinación (se distribuyen por igual en los 5 puntos) y tampoco en relación con el aminoácido estudiado (ver tabla 54).

No se han analizado ambos grupos en relación con el grupo al que pertenecen (aporte alto, estándar y fórmula) debido al pequeño tamaño muestral para cada grupo.

Esto implica que en nuestra población el ser un RNP más inmaduro, no se refleja en distintos valores de aas, respecto a aquéllos RNP mayores de 28 semanas.

Tabla 54: Valores medios de aas (micromol/L) en función de la edad gestacional.

Aminoácido	Extracción analítica	≤ 28 semanas Media (±DE)	>28 semanas Media (±DE)	p-value
Alanina	P1	174,2 (81,3)	179,0 (44,1)	0,343
	P2	146,3 (37,9)	176,2 (58,0)	<b>0,028</b>
	P3	163,2 (72,8)	158,9 (50,3)	0,827
	P4	167,5 (73,2)	177,3 (117,6)	0,995
	P5	176,7 (55,9)	166,3 (62,7)	0,378
Arginina	P1	19,1 (18,9)	18,0 (8,4)	0,178
	P2	15,9 (10,6)	18,9 (11,6)	0,263
	P3	19,0 (14,6)	19,9 (11,9)	0,378
	P4	26,0 (19,3)	19,6 (13,0)	0,303
	P5	23,0 (12,6)	21,7 (15,9)	0,535
Citrulina	P1	16,9 (4,9)	15,3 (4,0)	0,157
	P2	14,6 (6,6)	12,7 (4,2)	0,299
	P3	17,1 (8,5)	14,3 (5,2)	0,279
	P4	21,7 (10,8)	16,1 (5,4)	<b>0,011</b>
	P5	22,8 (7,2)	19,0 (6,7)	0,051
Fenilalanina	P1	59,1 (18,6)	61,2 (12,9)	0,291
	P2	48,2 (11,5)	49,5 (11,4)	0,663
	P3	37,4 (10,2)	38,7 (11,5)	0,846
	P4	36,9 (13,4)	38,0 (9,6)	0,396
	P5	34,3 (10,1)	35,5 (8,4)	0,614
Fenilala/ tirosina	P1	1,05 (0,54)	1,19 (0,51)	0,193
	P2	0,99 (0,31)	0,85 (0,41)	<b>0,016</b>
	P3	0,85 (0,27)	0,59 (0,16)	<b>&lt;0,001</b>
	P4	0,66 (0,24)	0,61 (0,19)	0,376
	P5	0,46 (0,15)	0,59 (0,17)	<b>0,004</b>

Tabla 54 (continuación): Valores medios de aas (micromol/L) en función de la edad gestacional.

Aminoácido	Extracción analítica	≤ 28 semanas Media (±DE)	>28 semanas Media (±DE)	p-value
Metionina	P1	30,4 (16,5)	32,3 (6,4)	0,062
	P2	22,7 (13,3)	25,2 (9,2)	0,149
	P3	19,8 (6,0)	23,2 (6,3)	<b>0,027</b>
	P4	22,9 (7,7)	24,5 (6,8)	0,268
	P5	26,9 (6,8)	27,6 (8,0)	0,867
Ornitina	P1	92,2 (33,9)	101,6 (27,5)	0,229
	P2	89,0 (39,7)	92,7 (28,1)	0,657
	P3	94,2 (43,3)	88,1 (28,6)	0,630
	P4	105,7 (41,5)	96,8 (33,0)	0,403
	P5	97,2 (27,6)	98,5 (23,7)	0,858
Prolina	P1	194,5 (86,6)	231,4 (63,0)	0,050
	P2	153,7 (73,8)	188,9 (76,0)	0,062
	P3	126,1 (39,6)	140,0 (41,3)	0,232
	P4	128,9 (34,9)	129,1 (37,3)	0,934
	P5	127,5 (24,9)	122,5 (29,9)	0,529
Tirosina	P1	73,4 (43,8)	68,0 (37,1)	0,546
	P2	57,9 (17,5)	79,6 (54,6)	0,062
	P3	50,2 (16,0)	71,2 (24,3)	<b>&lt;0,001</b>
	P4	69,4 (31,5)	71,9 (25,2)	0,707
	P5	84,7 (31,4)	68,5 (21,7)	<b>0,024</b>
Valina	P1	168,4 (66,2)	171,3 (40,8)	0,161
	P2	114,5 (53,3)	125,8 (51,1)	0,247
	P3	73,6 (21,0)	81,3 (24,5)	0,163
	P4	86,5 (30,0)	81,4 (25,2)	0,547
	P5	87,3 (33,6)	82,7 (31,4)	0,520
Leucina	P1	132,4 (71,3)	126,1 (27,0)	0,494
	P2	105,6 (31,6)	112,5 (37,3)	0,446
	P3	94,9 (33,0)	100,1 (37,1)	0,392
	P4	100,7 (37,4)	99,5 (29,5)	0,756
	P5	102,5 (34,0)	96,9 (32,9)	0,470
Leucina/ alanina	P1	0,81 (0,28)	0,79 (0,17)	0,735
	P2	0,85 (0,19)	0,78 (0,22)	0,196
	P3	0,78 (0,25)	0,83 (0,19)	0,341
	P4	0,84 (0,21)	0,83 (0,17)	0,871
	P5	0,79 (0,14)	0,79 (0,16)	0,812
Leucina/ fenilalanina	P1	2,89 (0,64)	2,97 (0,79)	0,910
	P2	3,17 (0,89)	3,56 (1,82)	0,461
	P3	3,77 (1,36)	4,12 (1,27)	0,138
	P4	4,25 (1,13)	4,28 (1,67)	0,795
	P5	5,59 (5,36)	4,32 (1,06)	0,510

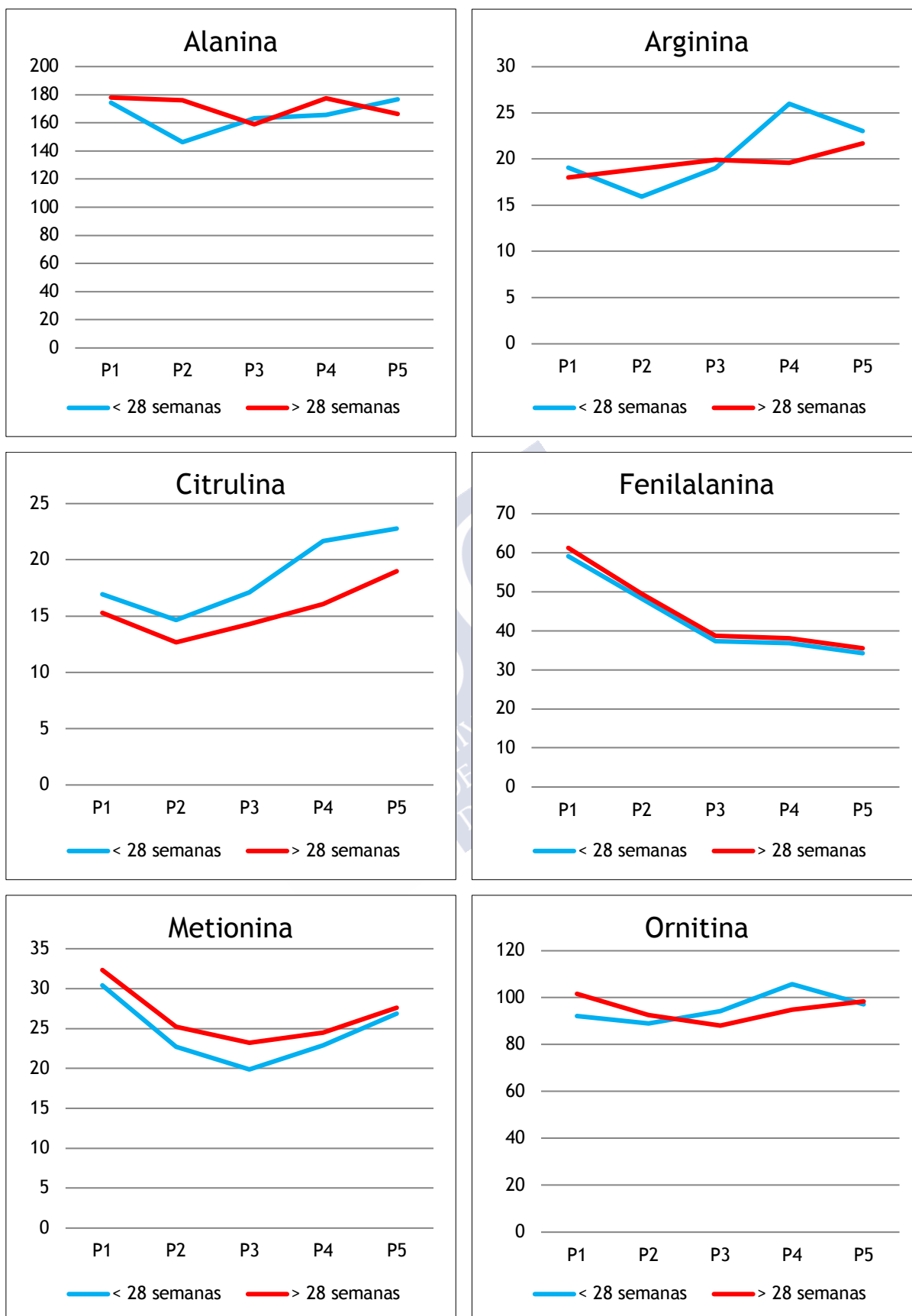


Figura 18 (a): Valores medios de aas (micromol/L) en los 5 puntos para  $\leq 28$  semanas y  $> 28$  semanas.

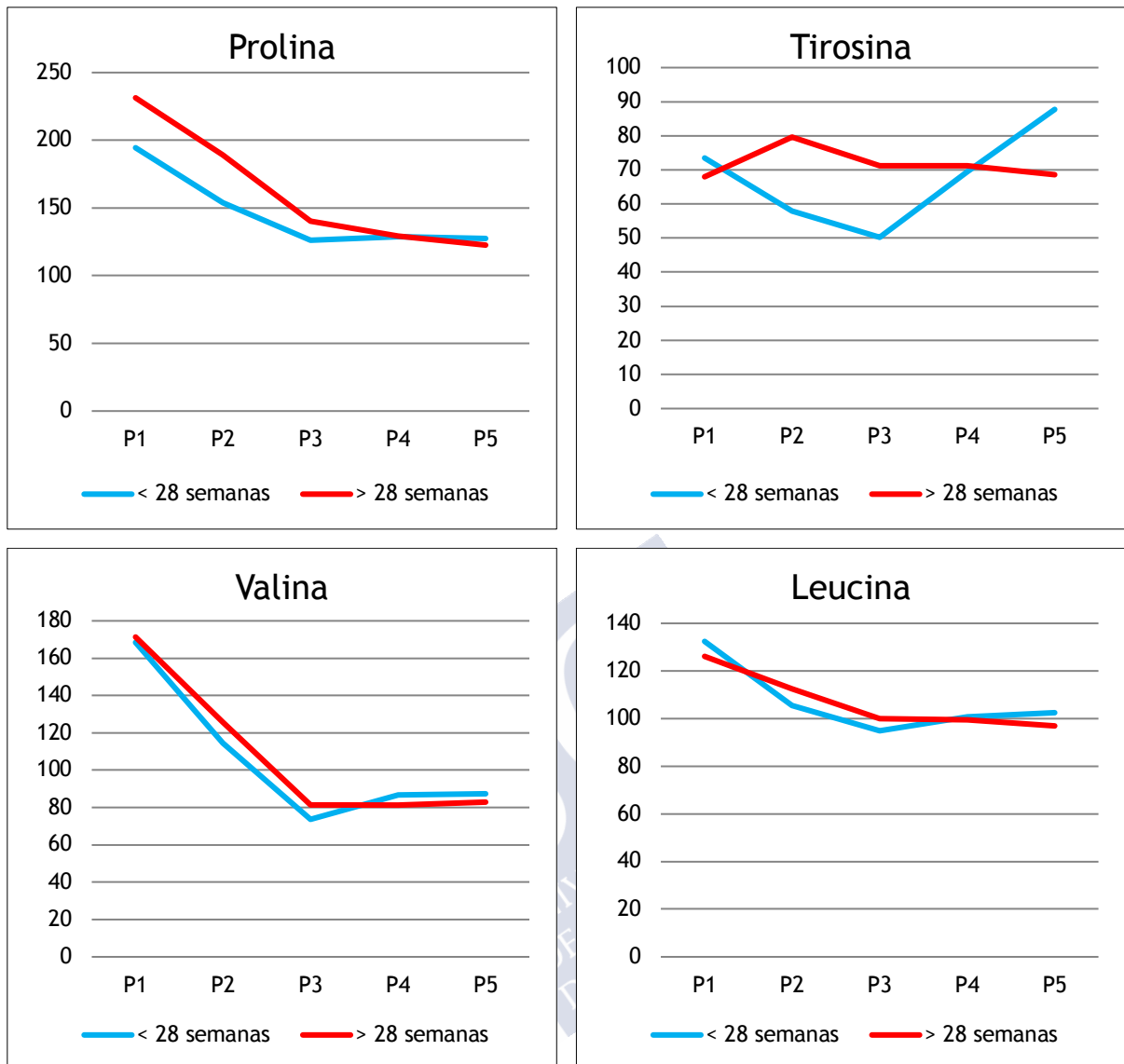


Figura 18 (b): Valores medios de aas (micromol/L) en los 5 puntos para  $\leq 28$  semanas y  $> 28$  semanas.

También se analizó si había diferencias entre los valores fuera del rango de la normalidad entre los prematuros menores de 28 semanas y los mayores de 28 semanas, objetivándose que para el primer grupo un 60% de los pacientes presentaba valores alterados, mientras que para los mayores de 28 semanas había un 72%.



#### 4.6.6 Diferencias en los valores de aminoácidos entre recién nacidos con RCIU y sin RCIU

Clasificamos a nuestra muestra en dos grupos, con diagnóstico prenatal de RCIU y sin retraso del crecimiento intrauterino (no RCIU), para esta clasificación se tuvieron en cuenta las medidas de crecimiento y flujos doppler prenatales. Se compararon los valores medios de aas para cada grupo (ver tabla 55).

**Tabla 55: Valores medios de aas (micromol/L) para RCIU y no RCIU**

Aminoácido	Extracción analítica	RCIU Media (±DE)	No RCIU Media (±DE)	p-value
Alanina	P1	211,8 (66,6)	164,2 (48,7)	<b>0,020</b>
	P2	180,4 (63,0)	161,5 (50,1)	0,203
	P3	175,0 (62,6)	155,3 (56,3)	0,307
	P4	167,4 (63,3)	176,2 (115,2)	0,893
	P5	171,4 (59,6)	169,1 (61,2)	0,903
Arginina	P1	16,8 (17,6)	18,9 (10,2)	0,549
	P2	14,9 (7,0)	19,0 (12,3)	0,397
	P3	18,9 (15,5)	19,9 (11,8)	0,307
	P4	19,3 (16,9)	22,6 (15,2)	0,159
	P5	21,1 (11,3)	22,4 (15,8)	0,820
Citrulina	P1	16,1 (5,2)	15,7 (4,0)	0,917
	P2	13,2 (7,1)	13,3 (4,4)	0,515
	P3	15,9 (7,6)	14,9 (6,2)	0,657
	P4	19,8 (10,5)	17,3 (7,0)	0,772
	P5	17,9 (7,0)	20,9 (7,0)	0,064
Fenilalanina	P1	64,5 (19,1)	59,2 (12,8)	0,188
	P2	47,6 (10,8)	49,5 (11,7)	0,544
	P3	38,7 (13,3)	38,2 (10,3)	0,798
	P4	42,93(16,9)	35,9 (7,5)	<b>0,020</b>
	P5	35,8 (12,4)	34,9 (7,7)	0,734
Fenilala/ tirosina	P1	1,54 (0,48)	0,99 (0,46)	<b>&lt;0,001</b>
	P2	0,98 (0,34)	0,87 (0,40)	0,197
	P3	0,65 (0,21)	0,69 (0,24)	0,536
	P4	0,65 (0,18)	0,63 (0,22)	0,399
	P5	0,56 (0,24)	0,55 (0,15)	0,707
Metionina	P1	37,1 (15,0)	29,8 (7,7)	<b>0,024</b>
	P2	24,8 (9,0)	24,2 (11,3)	0,340
	P3	23,6 (6,9)	21,6 (6,1)	0,164
	P4	26,1 (7,6)	23,2 (6,8)	0,091
	P5	29,8 (11,0)	26,6 (6,2)	0,182
Ornitina	P1	104,2 (37,3)	96,8 (26,6)	0,367
	P2	93,8 (31,6)	90,6 (32,6)	0,485
	P3	94,1 (32,0)	88,7 (34,8)	0,390
	P4	111,4 (46,6)	96,0 (31,4)	0,384
	P5	92,1 (24,3)	99,9 (24,9)	0,308

Tabla 55 (continuación): Valores medios de aas (micromol/L) para RCIU y no RCIU

Aminoácido	Extracción analítica	RCIU Media ( $\pm$ DE)	No RCIU Media ( $\pm$ DE)	p-value
Prolina	P1	248,8 (66,8)	209,6 (72,3)	<b>0,048</b>
	P2	171,0 (64,9)	179,5 (80,7)	0,893
	P3	142,5 (41,5)	133,0 (40,9)	0,397
	P4	135,3 (44,0)	126,6 (33,5)	0,397
	P5	135,8 (28,0)	120,5 (27,7)	0,078
Tirosina	P1	53,1 (22,9)	75,6 (42,0)	<b>0,032</b>
	P2	60,45(20,5)	76,6 (52,5)	0,510
	P3	66,5 (19,5)	63,5 (25,5)	0,192
	P4	76,9 (31,5)	69,1 (25,7)	0,200
	P5	74,9 (23,5)	73,3 (27,0)	0,625
Valina	P1	181,8 (62,3)	166,4 (44,1)	0,261
	P2	119,7 (44,7)	123,0(54,3)	0,914
	P3	81,5 (23,6)	77,9 (23,7)	0,192
	P4	95,5(35,5)	79,0 (22,2)	0,088
	P5	87,0 (40,7)	83,3 (29,2)	0,861
Leucina	P1	139,8 (72,9)	123,8 (29,3)	0,514
	P2	111,1 (33,0)	110,0 (36,9)	0,667
	P3	101,6 (29,4)	97,2 (37,8)	0,216
	P4	104,8 (37,2)	98,3 (30,5)	0,635
	P5	104,6 (44,3)	96,9 (29,2)	0,688
Leucina/ alanina	P1	0,72 (0,24)	0,82 (0,19)	0,098
	P2	0,79 (0,22)	0,80 (0,21)	0,780
	P3	0,81 (0,21)	0,81 (0,21)	0,946
	P4	0,86 (0,17)	0,83 (0,19)	0,575
	P5	0,82 (0,18)	0,78 (0,15)	0,432
Leucina/ fenilalanina	P1	2,89 (0,73)	2,97 (0,76)	0,692
	P2	3,57 (1,16)	3,38 (1,70)	0,234
	P3	4,47 (1,56)	3,85 (1,17)	0,072
	P4	4,01 (0,93)	4,36 (1,65)	0,466
	P5	5,80 (6,31)	4,39 (0,99)	0,701

Entre RCIU y no RCIU vemos que las diferencias se encuentran en primera analítica (realizada a las 72 horas de vida) para la mayoría de aminoácidos con valores mayores para el grupo de RN con datos de RCIU: alanina, citrulina, fenilalanina, metionina, ornitina, prolina, valina y leucina. De una manera significativa para la alanina, metionina y prolina.

En esta primera determinación sólo son inferiores para el grupo de RN con RCIU, la arginina y la tirosina, y esta última lo es de una manera significativa.

Posteriormente (puntos 2, 3, 4 y 5) ya no se encuentran apenas diferencias, y éstas no son estadísticamente significativas.

Por otro lado, se clasificó a nuestros pacientes en PEG y AEG, según si el peso y/o longitud al nacimiento se encontraban por debajo del percentil 3. Al clasificarlos de esta

manera, ya no encontrábamos apenas diferencias en los valores de aminoácidos a las 72 horas de vida. Sólo se objetivó diferencias en el valor de Tirosina para la primera determinación, siendo un valor estadísticamente significativo inferior para el grupo de PEG, y en el valor de la alanina, siendo estadísticamente superior para los PEG.

#### **4.6.7 Relación entre el nivel de aminoácidos y crecimiento**

Se analizó si existía correlación entre la ganancia de peso y los valores de aminoácidos, no observándose ninguna correlación entre aumento en los valores de los aminoácidos con una mayor ganancia ponderal.

#### **4.6.8 Relación entre el nivel de aminoácidos y morbilidades del RNP**

Para intentar determinar si el Síndrome de distrés respiratorio se asociaba con valores mayores de fenilalanina en nuestra población, se analizó si existía relación entre los días de ventilación mecánica que habían recibido nuestros pacientes y los niveles de fenilalanina mediante test de correlación de Pearson no encontrándose asociación en nuestra población.

Tampoco encontramos relación entre la aparición de ductus y los valores de aminoácidos a lo largo del ingreso, no observándose diferencias entre ambos grupos para ninguno de los aminoácidos estudiados. Sólo los valores de aminoácidos eran superiores en el grupo de ductus en la determinación realizada días después de la fortificación ya establecida (punto 4), si bien, no lo era de una manera significativa, y probablemente sea casual, ya que en este punto, los pacientes con ductus, éste ya había sido cerrado y no tenía repercusión clínica.





# 5

## Discusión

---



## 5 DISCUSIÓN

A lo largo de los años se ha intentado establecer cuáles son los aportes nutricionales necesarios para los recién nacidos pretérmino ya que la meta nutricional es alcanzar un crecimiento y composición corporal similar a la del feto intraútero de esa misma edad gestacional. Una importante proporción de recién nacidos pretérmino presentan un fallo de crecimiento a la edad gestacional corregida a término, superior al que presentaban al nacimiento, es decir, presentan percentiles de peso y/o longitud inferiores que los que presentaban al nacimiento. Aunque son muchas las causas que motivan este retraso de crecimiento, una de ellas es una nutrición inadecuada durante las primeras semanas de vida. Siempre ha suscitado interés por su enorme importancia en el crecimiento y desarrollo neurológico la cantidad de proteínas que necesitan estos recién nacidos. Múltiples publicaciones a lo largo del tiempo han aportado información sobre cuáles deberían ser estos aportes, así como de los beneficios y efectos secundarios de un excesivo o insuficiente aporte. Una de las estrategias que se ha llevado a cabo estos últimos años, es proporcionar a los recién nacidos pretérmino un mayor aporte de proteínas desde el nacimiento; en un primer momento a través de la nutrición parenteral, y posteriormente con la nutrición enteral, a partir de pautas más agresivas de fortificación, pues éstas actúan como bloques de construcción para los tejidos, órganos y sistemas de estos niños que nacen en un período crítico.

Las últimas recomendaciones de la ESPGHAN son del año 2012 y sugieren aportar cantidades más elevadas de proteínas a las administradas previamente, estas recomendaciones están basadas en estudios previos donde se demostraba que un mayor aporte de proteínas se traducían en una mayor acreción proteica, así como pequeños déficits en su aporte conducían a un menor crecimiento y ganancia ponderal (58)(139)(46)(10).

Sin embargo, aunque hay mucha bibliografía sobre aporte proteico en recién nacidos pretérmino y estrategias nutricionales para optimizar su crecimiento, encontramos muy pocos estudios sobre las concentraciones plasmáticas de aminoácidos en estos recién nacidos que reciben altas dosis de proteínas.

El objetivo de este estudio fue analizar cómo el diferente aporte proteico influye en el perfil de aminoácidos y en el crecimiento de los recién nacidos pretérminos ingresados en nuestra unidad.

## 5.1 DISCUSIÓN DEL MÉTODO

En nuestro estudio se ha estimado el contenido proteico y calórico de la leche materna basándonos en el organizador dietético metabólico Odimet, no siendo los valores de referencia utilizados propiamente de leche materna prematura. Ver tabla 56.

Según la literatura revisada los valores de proteínas y calorías en la leche materna son muy variables según el autor y el método de analizar la leche materna.

Una revisión del año 2016 de Boyce y cols. (86) que incluyó un total de 24 artículos que analizaban la composición de la leche materna prematura, concluyó que los resultados eran muy variables, siendo los valores medios para proteínas, grasas, lípidos y energía en el calostro, leche intermedia y madura, muy similares a los que se usaron de referencia en nuestro estudio, salvo el contenido en proteína de la leche materna madura, que para nuestra referencia era inferior. Ver tabla 57.

Según otra revisión de un metaanálisis de Gidrewicz y cols. (87), los valores de nutrientes estimados para la leche materna según ODIMET son muy similares.

**Tabla 56: Aportes nutricionales de la leche materna según Odimet.**

	<i>Calostro</i>	<i>10 días postparto</i>	<i>Leche madura</i>
<b>Proteínas</b>	2	1,5	1,03
<b>Grasas</b>	2,6	3,7	4,38
<b>H de C</b>	6,6	6,9	6,89
<b>Energía</b>	57,8	66,9	71,1

Valores de proteínas, grasas y lípidos expresados en g/100 mL.

Valor de Energía en kilocalorías/100 mL

**Tabla 57: Aportes nutricionales de la leche materna según Boyce y cols. (86).**

	<i>Calostro</i>	<i>10 días postparto</i>	<i>Leche madura</i>
<b>Proteínas</b>	1,99	1,67	1,3
<b>Grasas</b>	1,3-3,9	3,49-4,3	3,5-4,9
<b>H de C</b>	6,2-7,1	5,76-7,5	5,7-7,2
<b>Energía</b>	64	70	71

Valores de proteínas, grasas y lípidos expresados en g/100 mL.

Valor de Energía en kilocalorías/100 mL.

Como hemos dicho se evidencia mucha variabilidad entre una madre y otra en la composición de la leche materna, del mismo modo, la literatura aporta también diferentes resultados en cuanto a los valores de macronutrientes de la leche materna. Otro metaanálisis



de Mimouni y cols. aporta datos diferentes (140), obteniendo valores superiores en cuanto a proteínas y calorías del que nosotros supusimos en nuestro estudio, con lo cual en este caso estaríamos infraestimando el aporte nutricional de nuestros pacientes, al tener la leche materna unos valores de proteínas y kilocalorías reales superiores a los estimados.

Esta diferencia entre el aporte real y teórico de macronutrientes aportados con la leche materna ya ha sido estudiado por varios autores como se comentó en la introducción, mientras Macedo (95) y de Halleux (92) hallaron valores reales de proteínas en leche materna analizada inferiores a los que ellos asumían para la fortificación estándar, otros como Mc Leod (93) encontraban valores de proteínas en la leche materna analizada superiores a los valores teóricos.

Para poder saber qué había pasado en nuestro caso, a posteriori, ya finalizado el estudio (una vez inaugurado el banco de leche ya disponíamos de analizador de leche materna), se analizó la leche materna extraída de madres de prematuros ingresados en nuestra unidad.

Se tomaron un total de 58 muestras:

- 29 muestras de LM 10 días post parto
- 29 muestras de LM madura

Con el analizador de leche materna Foss® se analizó el contenido en proteínas, grasas e hidratos de carbono. A partir de estos resultados se calculaba el aporte energético de las muestras analizadas tomando que las proteínas e hidratos de carbono aportan 4 kilocalorías por gramo, y las grasas aportan 9 kilocalorías por gramo.

Se objetivó que la media del análisis de los macronutrientes de la leche materna de madres de prematuros ingresadas en nuestro centro tras la apertura del banco presentaba las características recogidas en la tabla 58.

**Tabla 58: Características de la LM de madres de prematuros.**

	<i>10 días postparto</i>	<i>Leche madura</i>
<b>Proteínas</b>	1,65	1,31
<b>Grasas</b>	3,73	3,51
<b>Hidratos de carbono</b>	7,14	7,20
<b>Kilocalorías</b>	68,75	65,67

Valores de proteínas, grasas y lípidos expresados en g/100 mL.

Valor de Energía en kilocalorías/100 mL.

Los valores de proteínas en la leche materna 10 días postparto son iguales a los tomados de referencia (según el organizador dietético Odimet), en el caso de la leche materna madura, el valor de proteínas real es superior al asumido, por lo tanto en algunos casos hemos infraestimado el aporte proteico.

Para los hidratos de carbono, los valores asumidos son muy similares a los reales, al igual que ocurre con las grasas y calorías de la leche materna 10 días postparto, si bien, el aporte de grasas real en la leche materna madura es inferior al calculado con el Odimet, y por tanto también las kilocalorías totales en estos casos, son inferiores a las estimadas.

En conclusión podemos decir que los valores de proteínas, hidratos de carbono y grasas estimados para la leche materna 10 días postparto, son muy similares a los reales analizados en muestras de leche materna extraída de madres de prematuros.

En cambio, para la leche materna madura, el valor de proteínas estimado, es inferior al real analizado en nuestras muestras de leche materna de madre de prematuros, con lo que el aporte proteico en algunos casos estuvo infraestimado.

## **5.2 LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO**

### **5.2.1 Limitaciones**

Como se ha mencionado en el punto anterior, los valores de proteínas asumidos de la LM estuvieron infraestimados en algunos casos. Si este estudio lo hubiésemos realizado en la actualidad, podríamos haber aplicado el protocolo actual de fortificación individualizada de nuestra Unidad tras la disponibilidad del analizador de leche materna en el Banco de Leche Humana de Vigo, por lo tanto los valores de los macronutrientes de la leche materna serían los reales y no los supuestos.

Al no disponer de banco de leche, además de las consecuencias clínicas que implicaba (retraso en la nutrición trófica, incremento lento de tomas en RNP con lactancia artificial, ...) hizo que se perdiesen pacientes incluidos en el estudio, de hecho todos los pacientes excluidos del estudio, fue por el paso de una lactancia materna exclusiva a una lactancia mixta. Por otro lado este hecho hizo que el reclutamiento de pacientes que completasen el estudio fuese difícil, ya que mantener una lactancia materna exclusiva durante todo un ingreso resulta difícil en algunos casos.

El número de pacientes incluido en el grupo de lactancia artificial es la mitad que en los grupos de lactancia materna, esto es debido a que en nuestra unidad se fomenta la lactancia materna, especialmente en los recién nacidos pretérmino, por lo que la gran mayoría de las madres optan por la lactancia materna y muy pocas (por propia decisión o por patología que impide la lactancia) deciden lactancia artificial exclusiva. El grupo más numeroso es el que recibía lactancia mixta (materna y artificial), pero este grupo no ha sido incluido en el estudio.

El número de pacientes con peso al nacimiento inferior a 1000 g que participaron en nuestro estudio fue escaso (un total de 21 recién nacidos presentaban esta característica), por lo que no se pudo hacer un análisis comparando este grupo con el resto. El grupo de recién nacidos pretérminos con peso al nacimiento menor a 1000 g es el que se podría ver más beneficiado de un alto aporte proteico, ya que según todas las guías de nutrición internacionales son los que deben recibir mayor aporte de proteínas.

### **5.2.2 Fortalezas**

A pesar de que los aportes en la nutrición de nuestros pacientes son estimados, las diferencias entre los grupos que reciben lactancia materna exclusiva son en el aporte de proteínas, mientras que el aporte calórico se mantiene igual en los dos grupos, lo que confiere ventajas respecto a otros estudios, que en el grupo de intervención además de un mayor incremento proteico, también había mayor aporte calórico y de otros macronutrientes (141).

El período de intervención es prolongado, abarcando en la mayoría de los casos, hasta el alta hospitalaria. La mayoría de los estudios recogen períodos de intervención más breves, lo que en nuestro caso nos permite observar los efectos cuando el aporte proteico elevado es mantenido en el tiempo.

Es importante señalar la escasa bibliografía existente sobre el perfil de aminoácidos en recién nacidos pretérmino, y menos aún sobre como el aporte de proteínas influye en este perfil metabólico, estando basados la mayoría de los estudios existentes sobre niveles plasmáticos de aminoácidos en aportes parenterales de proteínas y no enterales, siendo éste uno de los pocos que relaciona los aportes enterales de proteínas con los niveles de aminoácidos en sangre en los recién nacidos pretérminos.

Por otro lado, analiza los niveles en sangre de aminoácidos, no sólo teniendo en cuenta los aportes nutricionales, sino que lo hace a lo largo de todo el ingreso del RNP y no se limita a un período de tiempo muy delimitado como son la mayoría de los estudios hasta ahora publicados.

## **5.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

### **5.3.1 Características demográficas y de referencia de nuestra población.**

En cuanto a las características de la población estudiada, si nos fijamos en la edad gestacional se observa una menor edad gestacional media para el grupo de alto aporte de una manera estadísticamente significativa, si bien, cuando se clasifican en menores o iguales a 28 semanas y mayores de 28 semanas, esta diferencia ya no es significativa.

También había diferencia entre los días de ventilación mecánica (mayor en el grupo de alto aporte). Probablemente debido a lo mencionado en el punto anterior, porque en este

grupo la edad gestacional media era menor, lo que implica que ahí se encontraban los RNP más inmaduros, por lo que precisarían mayor asistencia ventilatoria.

Que en el grupo de alto aporte proteico se encuentre un mayor porcentaje de RNP menores de 28 semanas, podría condicionar algunos de nuestros resultados, sobre todo clínicos, como es la tolerancia (días de vida para inicio de nutrición enteral, días en recuperar peso al nacimiento), esto es debido a que se tiende a ser más cauto en el aumento de las tomas por miedo a complicaciones (ECN) y porque habitualmente estos pacientes se encuentran más críticos. Si bien en nuestro estudio ninguna de estas diferencias es significativa.

### **5.3.2 Aportes nutricionales.**

#### **5.3.2.1 Aporte enteral de proteínas.**

De los 21 recién nacidos con peso al nacimiento inferior a 1000 g, 8 estuvieron en el grupo de aporte estándar, hay que explicar que aunque la recomendación para este grupo de peso es de 4-4.5 g/kg/día, en nuestro estudio tuvieron un aporte inferior (alrededor de 3,5 g/kg/día), esto no fue debido a una restricción voluntaria, sino a que la fortificación estándar no permitía una mayor adición de fortificante, máximo de 5 g/100mL para el FM85, que es la cantidad recomendada por el fabricante y que proporciona un máximo de 1 g por cada 100 mL de leche materna, con dicha cantidad de proteína contenida en el fortificante, nunca se alcanzarían los 4 g/kg/día recomendados, por lo que la fortificación estándar es en ocasiones un impedimento para aportar las cantidades de proteína recomendadas para algunos grupos en función de su edad y peso. Si bien, la comercialización en estos últimos años de fortificantes con mayor contenido proteico, que proporcionan hasta 0,36 g de proteína por cada gramo de fortificante añadido a la leche materna, hace que en la mayoría de los casos, la cantidad de proteína añadida sea suficiente.

Un punto a tener en cuenta con el uso de nuevos fortificantes de alto contenido proteico es la posibilidad de proporcionar cantidades de proteínas superiores a las recomendadas (por encima de 5 g/kg/día) en aquellos casos de LM muy proteicas. Los posibles efectos clínicos derivados de este aporte proteico todavía no han sido estudiados. Este hecho refuerza nuestra creencia de que una fortificación individualizada (basada en el análisis de la LM) sería el mejor método de fortificación.

Al estudiar qué ocurría con la nutrición de nuestros pacientes durante el paso de la nutrición enteral parcial (nutrición enteral y nutrición parenteral) a la nutrición enteral plena fortificada (segundo punto) observamos que el aporte proteico cuando todavía no se ha iniciado la fortificación resulta insuficiente para los grupos de lactancia materna, ya que reciben aportes enterales de casi 100 mL/kg y el resto de aportes en la mayoría de ellos (77% de los pacientes) es con sueroterapia endovenosa, por lo que los aportes proteicos y calóricos resultan claramente insuficientes, manteniendo en muy pocos casos los aportes parenterales necesarios de proteínas y kilocalorías más allá de 48 horas tras inicio de la fortificación. Estos

aportes insuficientes en este momento de la nutrición de los RNP ya está descrita en la literatura (15), siendo un punto crítico a mejorar en los protocolos de nutrición, muchas veces la necesidad de retirada temprana de vías centrales obliga a sacrificar los aportes nutricionales en beneficio de evitar infecciones, por lo que buscar un equilibrio entre evitar posibles infecciones y aportar los nutrientes necesarios a lo largo de todo el ingreso constituye un reto futuro a realizar.

En el grupo de alto aporte, se mantuvieron las cantidades de proteína suministrada por encima de 4 g/kg/día desde el punto 3 a punto 4, independientemente del peso y edad gestacional al nacimiento, si bien todos los RNP de nuestro estudio eran de peso inferior a 1750 g, siendo las recomendaciones para los RNP entre 1000 g y 1800 g de 3,5-4 g/kg/día según la ESPGHAN, si bien, estas recomendaciones ya son del año 2010, y la tendencia es cada vez pautas nutricionales más proteicas, incluso aunque no se trate de recién nacidos prematuros extremos, tal y como se muestran en diversas publicaciones más actuales como el grupo de Biasini y cols. (44) que suplementan con hasta 4,8 g/kg de proteínas a los RNP menores de 1250 g.

El aporte proteico en el punto 3 fue igual para los dos grupos de lactancia materna (los dos grupos recibían lactancia materna fortificada, pero todavía no se había iniciado suplemento proteico en el grupo de alto aporte), pero la cantidad de proteínas recibidas ya era más elevada para el grupo de lactancia artificial, debido al alto aporte proteico de la fórmula para prematuros.

Las diferencias entre el aporte de proteínas entre los grupos de lactancia materna son evidentes en el punto 4, donde hay una diferencia de 0,75 g/kg/día entre estos dos grupos, si nos fijamos en el último punto (punto 5), esta diferencia es de tan solo 0,35 g/kg/día, por lo que esto puede repercutir en nuestros resultados, siendo más evidentes las diferencias entre ambos grupos en el punto 4.

Las diferencias en el aporte proteico fueron significativamente más elevadas para el grupo de alto aporte y lactancia artificial que para el grupo de fortificación estándar en los puntos 4 y 5 como cabía esperar.

Los requerimientos de proteínas y de energía dependen de la edad y peso del recién nacido, siendo las necesidades de proteínas mayores cuanto más inmaduro y menor peso tiene, descendiendo estas necesidades conforme aumenta el peso y la edad gestacional (11), al contrario de lo que ocurre con las necesidades de energía, que incrementan con el peso. Por todo ello, en el último punto las necesidades de proteínas son inferiores, de ahí que el aporte de proteínas se vea más igualado en ambos grupos, ya que se trata en este último punto de recién nacidos con EGC superior o igual a las 37 semanas.

El descenso del aporte proteico fue motivado por perderse la fortificación en aquellos pacientes que lactaban directamente al pecho, o bien, se encontraban de alta hospitalaria y no podíamos proporcionarle el suplemento proteico; la lactancia materna exclusiva al pecho es

uno de los objetivos que deberíamos plantearnos siempre ante cualquier recién nacido pretérmino. Pero este momento en la vida de un prematuro resulta un punto crítico, ya que además de muchas veces representar un mayor gasto calórico a días previos (esfuerzo de la alimentación por boca) se suma el hecho de que no se fortifica la leche, suponiendo un menor aporte a expensas de un mayor esfuerzo, lo que explica que el crecimiento y ganancia ponderal en este momento sean menores que anteriormente, que corresponde con mayores aportes nutricionales y alimentación en la mayoría de los casos a través de sonda nasogástrica. Debemos reflexionar sobre qué medidas se pueden adoptar para mejorar este punto, o simplemente asumir que se trata de una fase necesaria en el desarrollo de nuestros RNP, tenemos que poner en la balanza si se puede asumir esa menor ganancia ponderal y de crecimiento para conseguir una LM exclusiva al pecho (hecho que normalmente ocurre entre la semana 35-36) frente a la alimentación con lactancia materna fortificada a través de biberón; y por otro lado también preguntarnos si las necesidades proteicas de estos RNP (aunque ya hayan alcanzado una EGC a término o se encuentren próxima a ella) son más elevadas que las proporcionadas en la práctica clínica.

Además de que resulta fundamental un aporte nutricional optimizado para el crecimiento, merece una mención especial el importante papel que juegan las proteínas de la dieta en el neurodesarrollo, que regula el desarrollo cerebral hasta la semana 42 (142), de tal manera que descendiendo su aporte en este período no sólo traería consecuencias en el crecimiento, sino también en el desarrollo cerebral.

#### 5.3.2.2 Aporte calórico.

El aporte calórico fue igual para el grupo de alto aporte que para el de aporte estándar a lo largo del estudio, a pesar de que el aporte proteico era superior en el grupo de alto aporte. Esto se debe a que cuando analizamos el aporte de líquidos totales en este punto 4, vemos que las diferencias son estadísticamente significativas, siendo el grupo de alto aporte el que menor volumen de tomas recibe, probablemente en este grupo la alimentación está más optimizada y como vimos anteriormente, del punto 3 al punto 4 la ganancia ponderal era mayor, por lo que en este grupo de alto aporte, el clínico no tenga necesidad de aumentar el volumen de las tomas, lo que hace que se igualen el aporte de kilocalorías en los dos grupos de lactancia materna.

La diferencia fue significativa con el grupo de lactancia artificial, donde el aporte calórico fue inferior, sin embargo el volumen en este grupo de lactancia artificial fue superior al del grupo de alto aporte, hay que tener en cuenta que las calorías y proteínas que aporta la leche artificial son las reales (según ficha técnica), sin embargo, las de LM son estimadas, y como vimos anteriormente, el aporte calórico estuvo ligeramente infravalorado en la leche madura, de ahí nuevamente la importancia de la fortificación individualizada, que nos permite una estimación real de los aportes nutricionales.



### 5.3.2.3 Volumen enteral aportado.

El volumen medio de LM recibido por los RNP participantes en el estudio, una vez ya establecida la nutrición enteral fortificada (punto 4) es de 179,75 ml/kg/día. Según una revisión Cochrane de Abiramalatha y cols. (143) del volumen requerido para los RNP alimentados con LM exclusiva, concluye que no hay evidencia de mayores efectos secundarios tipo reflujo gastroesofágico, NEC o broncoaspiración cuando se utilizan volúmenes elevados de LM (superiores a 200 ml/kg/día) versus volúmenes estándar según actuales recomendaciones (150-180 ml/kg/día), si bien esta revisión sólo analizó finalmente un estudio y no fueron analizados todos los posibles efectos adversos de administrar un volumen enteral elevado. La causa fundamental para utilizar volúmenes elevados es querer alcanzar el nivel necesario de proteínas o kilocalorías/kg/día. Como se puede observar en nuestro estudio, los volúmenes medios para el grupo de alto aporte fueron inferiores al de fortificación estándar de una manera estadísticamente significativa, probablemente porque el aporte proteico y energético ya era el suficiente.

### 5.3.3 Datos somatométricos y de crecimiento.

Analizar el crecimiento de los recién nacidos pretérmino en función del aporte proteico recibido era uno de los objetivos del estudio. Para ello vimos qué ocurría a lo largo del tiempo con el peso, longitud y perímetro craneal.

Para poder estudiar bien qué ocurría con el crecimiento de nuestros pacientes, había que tener en cuenta la situación de la que partíamos, sabiendo que para los 3 grupos de nuestro estudio los percentiles de peso, longitud y perímetro craneal al ingreso se encontraban por debajo del percentil 50 en más de la mitad de los pacientes.

#### 5.3.3.1 Peso.

Al comparar la ganancia ponderal entre los tres grupos, hubo que tener en cuenta el período de tiempo escogido, en nuestros pacientes, si tomamos el período de tiempo en el que la nutrición para cada grupo está bien establecida y controlada (P4-P5), vemos como la ganancia ponderal es mayor de una manera estadísticamente significativa en el grupo de alto aporte. Pero cuando tomamos períodos de tiempo más amplios, o que se pueda dar la posibilidad de que esta alimentación ya no esté tan controlada (P3-P5), como es cuando toman lactancia materna al pecho (con lo cual no se suplementaban todas las tomas), o tras el alta hospitalaria (no se podía añadir suplemento proteico), vemos como ya no hay tantas diferencias entre los tres grupos.

Por lo tanto en nuestros pacientes, en el período de tiempo de intervención que se encontraban hospitalizados, podemos afirmar que la ganancia ponderal es superior con el mayor aporte proteico.

Como ya se dijo, la diferencia en el aporte proteico entre los grupos de nuestro estudio era superior en el punto 4, por lo que hay mayores diferencias en la ganancia ponderal si tenemos en cuenta el período de P3 a P4 que el período hasta P5, donde la diferencia en el aporte proteico entre los grupos de lactancia materna no es tan notoria.

Si comparamos nuestros resultados con lo descrito en la literatura los resultados son variables según el estudio, lo primero que hay que tener en cuenta es que el período de intervención (de P3 a P5) era largo, que en nuestro caso variaba según el grupo al que pertenecían de 5 a 6 semanas; en los estudios revisados, la media de intervención era corta (variaba de 1 a 4 semanas según el estudio), si tenemos en cuenta el período más corto limitado de P3 a P4 (10-12 días), la ganancia de peso es estadísticamente significativa más alta para el grupo de alto aporte, lo que va en consonancia con lo expuesto en algunos estudios (141), (144), (145), (146), (147).

Si tomamos de referencia el punto 5 (37-40 semanas de edad gestacional corregida), sí vemos que la ganancia de peso es superior para el grupo de alto aporte pero no de una manera estadísticamente significativa, al igual que ocurre con otros estudios como el de Berseth y cols. (148) o el de Biasini y cols. (44). El estudio de Moya y cols. (149) realiza la intervención durante los primeros 28 días de vida, encontrando diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la ganancia ponderal a favor del grupo de alto aporte.

Sin embargo otros grupos que también emplean períodos de tiempo prolongados como el de Maas y cols. (37) no encuentran diferencias en la ganancia ponderal entre el grupo de aporte proteico estándar y el elevado. Nuestro estudio por tanto obtiene un resultado diferente al de Maas y cols. (37), por lo que nosotros no podemos hablar de dosis techo de proteínas para nuestros pacientes, ya que con el mayor aporte proteico, obtenemos mayor ganancia de peso. No pudiendo apoyar la teoría de que un mayor aporte proteico no se utilice para la producción de masa corporal, sino que sería utilizada para metabolizarse a urea. Hemos visto como cuando la diferencia en el aporte de proteínas es mayor (4,23 g/kg/día vs 3,48 g/kg/día en el punto 4) la diferencia en la ganancia ponderal es significativa, no siendo así cuando los aportes proteicos se igualan (3,77 g/kg/día vs 3,52 g/kg/día en el punto 5).

A pesar de una mejor ganancia ponderal en el grupo de alto aporte proteico, podemos observar como no se ha mejorado el percentil del ingreso en el momento del alta. Mientras que el 28% de los pacientes de este grupo se encontraban por encima del percentil 50 al ingreso, sólo el 21% de los pacientes de este grupo se encuentran por encima del percentil 50 de peso en el momento del alta. La ganancia ponderal es mejor en el grupo de alto aporte porque la caída de percentil durante el ingreso en los otros dos grupos es mayor; ya que los pacientes que se encuentran por encima del percentil 50 al alta pasan de un 10,7% a un 3,6% para el grupo de fortificación estándar y de un 28,6% al 0% para el grupo de lactancia artificial.

Por lo que aunque la ganancia ponderal es de una manera estadísticamente significativa mayor para el grupo de alto aporte durante un período de tiempo limitado, todavía debemos



optimizar más la alimentación, para evitar caídas de percentil durante el ingreso y mantener esa mayor ganancia ponderal durante períodos de tiempo más prolongados.

### 5.3.3.2 Longitud.

Como hemos dicho antes, más de la mitad de los RNP de nuestra muestra se encuentran por debajo del percentil 50 al ingreso, señalar también que en ese momento casi el 30% de nuestra población se encontraba por debajo del percentil 3 de longitud. Podría deberse a una falsa primera medida de longitud (dificultad para estirar y medir correctamente en primeros días de vida) pero esta primera medida es correlativa con las posteriores medidas semanales.

Tanto en el período de tiempo de P3 a P4 como de P3 a P5 el aumento de longitud es mayor para el grupo de alto aporte proteico, aunque no de una manera estadísticamente significativa. Si comparamos estos dos períodos para los grupos de lactancia materna vemos que para el período de tiempo más limitado, cuando los aportes están más controlados, el crecimiento es mayor para el grupo de alto aporte. La diferencia de crecimiento es menor en el período de P3 a P5, probablemente a lo mencionado en el anterior punto (período más largo con algunos pacientes al final de este período con lactancia directa al pecho, alta hospitalaria,...).

Al igual que nuestro grupo pocos estudios encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto al crecimiento en longitud (141), (144), (37).

Aunque el crecimiento es mayor en el grupo de alto aporte proteico sólo aumentan de percentil al alta respecto al ingreso un 10% de nuestros pacientes, y un 46% descendía de percentil, siendo el grupo que más bajaba de percentil durante el ingreso, a pesar de que eran los que más crecían en cm/semana. Probablemente este hecho sea debido al pequeño tamaño muestral, en que un descenso importante de percentil en un solo paciente ya provoca cambios.

### 5.3.3.3 Perímetro craneal.

En ninguno de los períodos el incremento del PC fue de una forma estadísticamente significativa superior para el grupo de alto aporte proteico, incluso fue muy similar de P3 a P4 entre los dos grupos de lactancia materna. Por lo que en nuestro estudio el aporte proteico no parece influir en el crecimiento del perímetro craneal. Lo que va en consonancia por lo recogido en otros estudios como el de Miller y cols. (147).

Otros como Biasini y cols. (44) encontraron en prematuros extremos un crecimiento del perímetro craneal significativamente superior en el grupo de alto aporte proteico.

A pesar de lo visto en nuestros resultados (apenas se observan diferencias de incremento de perímetro craneal entre los 3 grupos) sí que se observa que la mitad de los pacientes del

grupo de alto aporte proteico incrementan de percentil durante el ingreso; mientras que al ingreso sólo un 7,1% de este grupo se encuentran por encima del percentil 50 de PC, al alta hasta el 17,8% de los pacientes de este grupo se encuentran por encima de dicho percentil; fenómeno que no ocurre en los otros dos grupos.

Por lo tanto aunque a priori sólo se objetivasen diferencias en cuanto a ganancia ponderal y longitud en nuestros pacientes a favor del grupo de alto aporte, podemos observar como el aumento de percentil más notable durante el ingreso para el grupo de alto aporte, es para el perímetro craneal. Este hecho podría estar en relación con la influencia del aporte de proteínas en el neurodesarrollo (41).

En una revisión sistemática (36) que recoge, entre otros, varios de los estudios mencionados anteriormente, trata de ver las diferencias en el crecimiento durante el ingreso en los RNP en función del aporte proteico, pero resulta muy difícil compararlos entre ellos, ya que las características de la población son distintas (en cuanto a edad gestacional, peso al nacimiento...), así como las estrategias de fortificación y duración de la intervención. Si bien a pesar de estas diferencias, la conclusión en la mayoría de ellos (así como en nuestro estudio) es que la ganancia ponderal y/o el crecimiento es mayor con el mayor aporte proteico, aunque no en todos de una manera estadísticamente significativa.

Una minoría como es el estudio de Maas y cols. (37), no muestra diferencias en ninguno de los parámetros analizados (peso, longitud o perímetro craneal).

Nuestro ensayo clínico estudia el crecimiento y ganancia ponderal durante un período de tiempo prolongado que representa todo el ingreso para la mayoría de los pacientes, la mayor parte de estudios publicados hasta la fecha, representan períodos de tiempo más cortos, limitados a menos de 4 semanas. Las diferencias en los aportes de nuestros RNP son en cuanto a la alimentación enteral (todos recibieron nutriciones parenterales con aportes similares) y las diferencias en la alimentación enteral de un grupo a otro son exclusivamente en base al aporte proteico, pero hay que tener en cuenta que también puede haber variaciones en el aporte de otros nutrientes presentes en la leche materna, que varían de una madre a otra, y que a su vez también puedan influir en el crecimiento de estos niños. Pero lo que sí se puede concluir es que para un período de tiempo limitado, que es el comprendido desde la fortificación completa hasta 10-12 días después, en que todos los niños se encontraban hospitalizados y su alimentación estaba muy controlada (no lactancia al pecho) la ganancia ponderal fue significativamente superior para el grupo de alto aporte.

De manera global para todos los pacientes de nuestro estudio, la ganancia ponderal se mantuvo por encima de los 15 g/kg/día a lo largo de todo el ingreso, y el crecimiento del perímetro craneal por encima de 0,8 cm/semana por lo que todos nuestros pacientes cumplen los requisitos mínimos de crecimiento, si bien, el grupo de alto aporte alcanza una ganancia ponderal de casi 20 g/kg/día y de 1 cm/semana de perímetro craneal, estando en este caso el crecimiento más optimizado, por lo que la pauta de alto aporte proteico debería utilizarse

como práctica habitual, a través de la lactancia materna con fortificación individualizada, protocolo de actuación que utilizamos en nuestra unidad en la actualidad.

Este crecimiento y ganancia ponderal muy optimizados, ocurren como ya dijimos durante ese período de tiempo limitado, donde la alimentación está muy controlada y no hay lactancia al pecho, pero hay que ver qué ocurre cuando el recién nacido empieza a alimentarse directamente del pecho de la madre, al llegar este punto no se puede fortificar la leche, ello hace que el crecimiento sea menor como ya se comentó anteriormente, por un lado por el esfuerzo de la alimentación por boca al pecho que supone mayor gasto calórico, y por otro lado la falta de nutrientes en la leche materna sin fortificar, lo que supone una restricción en los aportes en uno de los períodos críticos del desarrollo cerebral de los RNP. Por ello el objetivo es mantener un ritmo de crecimiento elevado durante todas las primeras semanas de vida del recién nacido pretérmino y permitir a su vez que se logre una lactancia exclusiva al pecho al alcanzar la edad gestacional corregida a término.

#### **5.3.4 Resultados bioquímicos.**

##### **5.3.4.1 Proteínas totales y albúmina.**

En los dos grupos de LM no objetivamos diferencias en cuanto a los valores de proteínas totales y albúmina en ninguno de los 5 puntos del estudio, por lo que la diferencia en el aporte enteral de proteínas entre ellos no se refleja en diferencias en los valores de estos parámetros, sin embargo cuando los comparamos con el grupo de lactancia artificial, no se observan diferencias en los primeros 4 puntos, pero al llegar el punto 5 llama la atención que tanto para la albúmina como para las proteínas totales las cifras son superiores de una manera estadísticamente significativa respecto a los grupos de LM. Este hecho puede ser debido a la exposición mantenida durante todo el ingreso a un alto aporte proteico, siendo el grupo de lactancia artificial el que más tempranamente alcanza los 4 g/kg/día de proteínas (ya en el punto 3), y el único grupo que no experimenta la caída del aporte proteico en el punto 2; aunque si nos fijamos concretamente en estos dos puntos, no existen diferencias con los grupos de LM a pesar de que su aporte proteico fuese mayor en ese momento, de ahí que nos lleve a pensar que se deba al aporte de proteínas elevado mantenido en el tiempo.

Por otro lado, podemos afirmar que los valores de albúmina se incrementan a lo largo del tiempo independientemente del grupo al que pertenecen, hecho ya observado en algunos ensayos clínicos como el de Miller y cols. (147).

##### **5.3.4.2 BUN.**

Si comparamos las cifras de BUN entre los 3 grupos vemos que estas cifras ya son superiores de una manera estadísticamente significativa en el grupo de lactancia artificial en el punto 3 respecto a los grupos de lactancia materna, debido a que en este punto el aporte proteico para el grupo de lactancia artificial es superior. En el punto 4 ya se igualan las cifras

con el grupo de alto aporte, pero sigue habiendo diferencias con el de fortificación estándar. Lo que implica que a mayor aporte proteico, cifras más elevadas de BUN, resultados que están en consonancia con los de Kashyap o Mathes (58), (59).

Cuando analizamos la diferencia de BUN sólo entre los dos grupos de LM exclusiva, vemos que es mayor estadísticamente significativa en el punto 4 para el grupo de alto aporte, ya que el aporte proteico es superior en este grupo, no habiendo diferencias en el punto 3, donde todavía el aporte era similar.

En el punto 5 ya no hay diferencias entre los dos grupos, debido a que la diferencia en el aporte proteico ya no era tan llamativa (descenso del aporte en el grupo de alto aporte) y también se trataba ya de neonatos con edad gestacional superior a 37 semanas por lo que ya había madurez renal, lo que implica que mayor carga proteica no se reflejaba en un aumento de la urea.

Los valores más elevados de BUN los encontramos para los tres grupos en el primer punto, que coincide con las 72 horas de vida, correspondiendo con la inmadurez renal del RNP y, en la mayoría de los casos, el período de mayor inestabilidad clínica, lo que se traduce en un aumento de la urea en este período. Estos resultados concuerdan con lo recogido por algunos autores como Ridout y cols. (56) que no encuentran relación entre las cifras de BUN y el aporte proteico los primeros días de vida.

Según lo expuesto podemos afirmar que en nuestra población hay buena correlación entre aporte proteico y cifras de BUN siempre que el paciente se encuentre clínicamente estable.

La relación entre cifras más elevadas de BUN cuando el aporte proteico es mayor, es acorde a lo recogido en la literatura desde hace décadas (147).

También estos resultados concuerdan con la fortificación ajustable descrita por Arslanoglu y cols. (88) que se basan en las cifras de BUN para aumentar o disminuir la cantidad de proteínas aportadas a la dieta.

Literatura más reciente muestra que aportes más elevados de proteínas no sólo se reflejan en los valores de urea en sangre, sino también en orina (59), pudiendo ser la urea en orina (a través del ratio urea-creatinina urinaria) un marcador no invasivo del aporte proteico.

A pesar de estas cifras superiores de BUN para el grupo de alto aporte, en ninguno de los casos se alcanzan cifras patológicas, lo mismo que para la creatinina, por lo que en nuestra población es seguro el aporte proteico elevado.

Que en el punto 4 los valores de BUN sean superiores tanto en el grupo de alto aporte como en el de lactancia artificial (debido a un mayor aporte de proteínas) respecto al grupo de aporte estándar, y que a su vez en este punto 4 el valor de proteínas totales sea igual para los 3 grupos, hace pensar si un mayor aporte proteico por encima de un determinado nivel, sea absorbido solamente para metabolizarse a urea en lugar de para la síntesis proteica, este

fenómeno fue el ya comentado por Maas y cols. al hablar de una posible dosis techo de proteínas.

Sin embargo, como ya se expuso anteriormente, en base a nuestros resultados no podríamos hablar de dosis techo de proteínas en cuanto a crecimiento se refiere, ya que a mayor aporte proteico, mayor ganancia ponderal, aunque este aumento del aporte proteico no se refleje en el valor en sangre de proteínas totales.

#### 5.3.4.3 Creatinina.

Para nuestros pacientes las cifras más elevadas de creatinina se encuentran en los dos primeros puntos por el mismo motivo que el BUN, al no observarse incremento de la creatinina con el aumento del aporte proteico, podemos concluir que la cantidad de proteínas administrada en el grupo de alto aporte es una cantidad segura, no detectándose datos de daño renal. Autores como Kanmaz y cols. (60) ya habían concluido que un mayor aporte proteico no implicaba daño renal, si bien en el estudio de Kanmaz el aporte máximo fue de 3,6 g/kg/día. Nuestro aporte proteico fue superior (4,23 g/kg/día de media en el grupo de alto aporte para el punto 4), y no se detectaron cifras más elevadas de creatinina en este punto, no obstante, esta conclusión se basa sólo en resultados analíticos de urea y creatinina, no habiéndose realizando cálculo de la función renal a lo largo del estudio.

#### 5.3.5 IGF-1, IGFBP-3.

Los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 reflejan el aporte nutricional, siendo superiores cuánto mayor es el aporte calórico y proteico. Tal como está descrito en algunos trabajos (150), es más importante la relación del aporte proteico en la dieta con la regulación del IGF-1 que con la del IGFBP-3, siendo así en nuestra población, donde las diferencias en los niveles de IGF-1 entre el grupo de alto aporte y aporte estándar son superiores para el primer grupo de una manera estadísticamente significativa, mientras que para la IGFBP-3, los valores son superiores cuanto mayor aporte proteico, pero el resultado no es estadísticamente significativo.

La leche materna contiene IGF-1, por lo que era de esperar que los grupos de lactancia materna tuviesen cifras superiores de este factor, pero lo que encontramos es que el grupo de lactancia artificial presentaba valores por encima del grupo de lactancia materna con fortificación estándar, por lo que la alimentación con leche materna no parece incrementar el valor de IGF-1 como demostraban estudios animales (108) (109), estando nuestros resultados de acuerdo con lo publicado por Serrao y cols. (107), siendo una de las causas la absorción intestinal insuficiente de esta hormona en recién nacidos pretérminos, o que la cantidad de IGF-1 presente en la leche materna no sea suficiente como para incrementar las cifras plasmáticas. Por otro lado, sí que el valor de IGF-1 es superior en el grupo de lactancia materna con alto aporte proteico respecto al grupo de lactancia artificial, a pesar de que el

momento en que se hacía esta determinación el aporte proteico era similar para estos dos grupos. El hecho de que las cifras de IGF-1 sean superiores en el grupo de alto aporte y lactancia artificial apoyan que el aporte proteico realiza una importante influencia en sus niveles.

Tanto la IGF-1 como la IGFBP-3 están relacionadas con el crecimiento postnatal temprano en los RNP estando involucradas en la regulación del crecimiento y desarrollo cerebral en el RN al igual que lo hacían en el feto. Si comparamos los pacientes que al alta presentaban un percentil de peso inferior o igual al del ingreso en comparación con los que subían de percentil al alta respecto al peso al ingreso, vemos que tanto el valor de IGF-1 y de IGFBP-3 son valores superiores en el grupo que subía de percentil de una forma estadísticamente significativa. Estos resultados apoyan la relación existente entre los valores de IGF-1 y de IGFBP-3 con el estado nutricional, de tal manera que el estado nutricional interviene en la regulación de la producción de IGF-1 durante los primeras semanas de vida.

Si en cambio analizamos estos valores en pacientes con antecedente de RCIU o recién nacidos pretérmino pequeños para la edad gestacional, y los comparamos con los valores de IGF-1 e IGFBP-3 en pacientes AEG y sin antecedente de RCIU, veíamos que no había diferencia, debido a que la determinación se hacía cuando ya alcanzaban la edad gestacional corregida de 37 semanas, si se hubiese realizado al nacimiento, probablemente sí que podríamos haber encontrado diferencias.

A la vista de estos resultados podemos concluir que la IGF-1 es un buen marcador del crecimiento y el aporte nutricional para nuestra población, ya que valores más elevados los presentaron aquellos recién nacidos con mayor aporte proteico y que experimentaron mayor ganancia ponderal durante el ingreso.

Respecto a los niveles de estas hormonas y la presencia de retinopatía de la prematuridad, podemos observar como los niveles más elevados se presentaron en los pacientes sin retinopatía, o bien con una retinopatía de grado leve, en los casos de retinopatía más severo que precisaron tratamiento (tanto médico con ranivizumab, como tratamiento con láser) los valores de ambos factores fueron más bajos, siendo para la IGFBP-3 de una manera estadísticamente significativa. Este hecho ya fue descrito en un estudio realizado por Hellstrom y cols. (111) que realizaban mediciones seriadas desde el nacimiento de IGF-1 en recién nacidos pretérmino, siendo valores bajos de IGF-1 un determinante de riesgo para desarrollar una retinopatía severa, por lo que además de actuar como un buen marcador nutricional y de crecimiento, podemos añadirle que podría actuar como factor predictor de riesgo de desarrollo de retinopatía si se realizase de una forma seriada.

Por otro lado, mencionar que más de la mitad de las retinopatías de la prematuridad severas pertenecían al grupo de lactancia artificial, lo que apoya el papel protector de la leche materna frente a la retinopatía de la prematuridad.



### 5.3.6 Aminoácidos.

El objetivo principal de este estudio era analizar cómo el diferente aporte proteico influye en el perfil de aminoácidos de los recién nacidos pretérminos ingresados en nuestra unidad, así como si la prematuridad, días de vida u otros factores pueden influir en la concentración plasmática de aminoácidos.

#### Valores de aminoácidos y alimentación:

En nuestro estudio hemos comparado las concentraciones plasmáticas de aas en los RNP en distintos momentos a lo largo de sus primeras semanas de vida y teniendo en cuenta el aporte enteral de proteínas que estábamos aportando.

Cuando comparamos los 3 grupos del estudio, veíamos como cuando ya teníamos establecida la fortificación en los grupos de lactancia materna (punto 3), los valores más altos de aas estaban en el grupo de lactancia artificial, ya que era este grupo el que más aporte proteico recibía (3,96 g/kg/día) respecto a los de lactancia materna de aporte alto y estándar (3,51 y 3,57 g/kg/día respectivamente).

En el punto 4, el mayor aporte de proteínas lo recibe el grupo de lactancia materna de alto aporte, sin embargo la mayoría de los aas plasmáticos son más elevados en el grupo de lactancia artificial, debido a que los recién nacidos de este grupo, recibían un aporte proteico elevado desde el principio.

Al comparar sólo los grupos de lactancia materna, una vez el grupo de alto aporte está recibiendo mayor aporte proteico, vemos como los valores de aas son mayores en el grupo de alto aporte para casi todos los aas desde ese momento (punto 4) hasta la edad gestacional corregida a término.

Por todo ello, para nuestra población, el aporte enteral de proteínas se refleja en los valores de aminoácidos en sangre, de tal manera que, a mayor aporte enteral de proteínas, mayores niveles plasmáticos de aas.

La mayoría de la bibliografía existente compara grupos que recibieron distintos aportes parenterales de proteínas, y no sólo que hayan recibido distinto aporte enteral. Pero nuestros resultados, a pesar de tener en cuenta las diferencias en el aporte enteral de proteínas, son concordantes con lo encontrado por otros autores que analizaron las diferencias en el nivel en sangre de aas entre RNP con distinto aporte parenteral de proteínas.

El estudio de Blanco y cols. (126), encuentra valores más elevados de aas en el grupo que recibió mayor aporte de proteínas, con excepción de la Alanina (al igual que en nuestro estudio) y de la tirosina. Hay que tener en cuenta que en este estudio un criterio de exclusión era el peso al nacimiento superior a 1000 g por lo que solo analizó a los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso y durante su primera semana de vida.

Si comparamos nuestros resultados con los de Morgan y cols. (151) en un estudio que realizaron comparando también alto aporte proteico frente a un grupo control, vieron que en el grupo de alto aporte los niveles de los aas eran superiores en este grupo respecto al grupo control, si bien en este estudio aunque tuvieron en cuenta los aportes enterales y también los parenterales, la media de días cuando se realizó este análisis era tan sólo de 9 días de vida. Por lo que sólo se tuvo en cuenta el alto aporte proteico de una forma precoz, nuestro estudio, a pesar de utilizar el mismo protocolo de nutrición parenteral para todos los pacientes incluidos, tiene la ventaja de estudiar los niveles parenterales de aminoácidos cuando el aporte enteral elevado de proteínas se mantiene durante más tiempo a lo largo del ingreso.

El grupo de trabajo de Strommen y cols. (127) también analizó qué pasaba con las concentraciones plasmáticas de aas en función del aporte proteico a lo largo del tiempo, incluso llegando a los 5 meses de edad gestacional corregida. Observando cómo las cifras de aas iban aumentando a lo largo del tiempo para el grupo de alto aporte proteico.

La influencia del aporte proteico en el perfil de aminoácidos en nuestro estudio es claro, de tal manera que en los grupos de lactancia materna mientras reciben el mismo aporte no hay ninguna diferencia en sus valores, pero en cuanto se aumenta la cantidad de proteínas añadidas a uno de los grupos, las cifras de aminoácidos en estos recién nacidos que reciben más proteínas enterales son superiores que en el grupo que recibía una fortificación estándar. Pero hay que resaltar que aunque las cifras se eleven, no llegan a ser patológicas (valores fuera de rango de los valores de referencia). De hecho está descrito que sólo ingestas de proteína superiores a la capacidad metabólica de un neonato ( $> 5$  g/kg/día) potencialmente podría llevar a concentraciones patológicas de aminoácidos en plasma (como la tirosina y fenilalanina, que puede afectar al desarrollo mental (46).

Los valores fuera de rango se distribuyen independiente de la alimentación (2,02% en el grupo de alto aporte vs un 1,87% en el grupo de fortificación estándar), por lo que, los cambios en los aportes de aas enterales se reflejan en los valores de aas en sangre, es decir, cuanto más aporte proteico, mayores niveles de aas, pero no reflejan cifras de aas patológicas, por lo que un alto aporte proteico no implica valores patológicos de aas.

Por todo ello la detección de alteraciones en el cribado metabólico neonatal no está en relación con la nutrición en nuestros pacientes.

### **Prematuridad, días de vida y valores de aminoácidos:**

#### **1. Evolución de los aminoácidos con los días de vida.**

Si estudiamos cómo evolucionan a lo largo del tiempo las concentraciones de los aas independientemente del grupo al que pertenecen, es decir, sin tener en cuenta los aportes de proteínas recibidos, observamos cómo cada aminoácido presenta un comportamiento diferente.



De manera general podemos decir que las concentraciones de aas son superiores en la primera muestra respecto a controles posteriores (alanina, fenilalanina, metionina, prolina, valina y leucina) al igual que ocurría en el estudio de Mandour y cols. (120) que encontraban que la edad influía en sus concentraciones, de tal manera que dichas cifras de aminoácidos disminuían desde la primera determinación a los 5 días de vida hasta las 2 semanas de vida.

Clark y cols. (125) también observaron un comportamiento diferente para cada aminoácido, así como los niveles de fenilalanina y tirosina disminuían, se elevaban los de arginina y ornitina, mientras que los de alanina y citrulina se mantenían estables; otros como el cociente leucina/isoleucina, metionina y valina aumentaban para luego volver a su valor basal. En nuestro estudio también hemos observado un comportamiento diferente para cada aminoácido, si bien, no se corresponde con lo analizado por el estudio de Clark, en nuestros pacientes.

Para nuestra muestra de pacientes recién nacidos pretérmino la prolina, valina, leucina y fenilalanina presentaban el valor más elevado a las 72 horas de vida para luego descender. La arginina, citrulina, ornitina y tirosina mantenían valores muy estables a lo largo del estudio. La metionina presentaba la mayor cifra en la primera determinación, pero luego descendía para mantenerse estable; por último, la alanina descendía sus valores progresivamente hasta el tercer punto para luego volver a ascender a partir del cuarto. Si comparamos el estudio de Clark y el nuestro, el comportamiento de la fenilalanina y la citrulina son similares en ambos estudios, pero difieren en el resto de los aminoácidos, aunque podemos extraer una misma conclusión, que es que cada aminoácido presenta un comportamiento diferente y que los valores son superiores en el grupo de alto aporte.

Hay que tener presente que en el RN, particularmente en el prematuro, la cisteína, tirosina y taurina son aas semiesenciales y deben estar incluidos en la nutrición parenteral y enteral. La cisteína es un sustrato para el glutatión y por ello tiene propiedades antioxidantes. Es conocido que la metionina en muy elevadas concentraciones puede causar edema cerebral y desmielinización, pero en rango normal y manteniéndose estable, como en nuestro estudio excepto inicialmente con un valor ligeramente más elevado, es lo óptimo. Hay que tener presente que la taurina, que se sintetiza desde la cisteína y la metionina, puede mejorar la colestasis neonatal y prevenir la alteración retiniana. Con respecto a la tirosina, debemos tener en cuenta que el proceso de hidroxilación de fenilalanina para producir tirosina está limitado en el RNMBP. Por otra parte, debido a la inmadurez del sistema enzimático encargado del catabolismo de la tirosina y del conocido daño neurológico originado por situaciones de hipertirosinemia en el cerebro inmaduro es recomendable mantenerla como en nuestro estudio concentraciones estables en rango normal. De hecho en los RNP, se recomienda suplementación de tirosina no superior a 18 mg/kg/día, que es muy inferior a las recomendaciones en el RNT, de hasta 94 mg/kg/día. (152)

## 2. Influencia de la prematuridad e inmadurez.

Está descrito cómo los recién nacidos pretérmino tienen un perfil metabólico diferente al de los nacidos a término tal y como reflejan Atzori y cols. en su estudio (117). Son varias las causas que hacen que este perfil sea distinto, como es el estrés fetal o la inestabilidad clínica; pero la causa más frecuente es la inmadurez de estos recién nacidos. La inmadurez enzimática en los recién nacidos pretérmino lleva a pensar que cuanto más prematuro es el recién nacido, valores superiores de aminoácidos, como por ejemplo la deficiencia en la actividad de cistationasa provocaría hipermetioninemia, o la inmadurez de la p-hidroxifenilpiruvato oxidasa causa tirosinemia.

Para analizar si la prematuridad tenía influencia en el perfil de aminoácidos no hemos utilizado en nuestro estudio un grupo control de recién nacidos a término, por lo que comparamos los valores de los recién nacidos pretérmino menores de 28 semanas con los mayores de 28 semanas. Pero para analizar cómo afecta la inmadurez al valor de aas en estos dos grupos, hay que tomar los resultados de los valores de aas de los 3 primeros puntos, ya que el punto 4 puede estar influido por el aporte nutricional recibido (mayor o menor aporte proteico) y el punto 5 está realizado cuando alcanzaban todos la edad gestacional corregida de 37 semanas. Pues bien, teniendo en cuenta los 3 primeros puntos, podemos decir que nuestra población presenta valores de aas más o menos elevados en función del aminoácido estudiado, observando que el grupo de recién nacidos pretérmino mayores de 28 semanas presentaban en general valores de aas más elevados (salvo para la citrulina y la ornitina), siendo para la alanina, metionina y prolina de una manera estadísticamente significativa; por lo que una menor edad gestacional no implicaba valores más elevados de aas en todos los casos, resultados contrarios al estudio de Mandour y cols., si bien, todos nuestros pacientes eran prematuros menores de 34 semanas, y no se comparaban con un grupo control de recién nacidos a término como el estudio de Mandour.

Sin embargo Camelo y cols. (153) estudiaron las concentraciones de aas en la vena umbilical en 14 recién nacidos pretérmino, no encontrando diferencias con lo estudiado previamente en recién nacidos a término. Otro grupo de trabajo que también comparó grupos de RNP fue el de Clark y cols. (119) que encontraron al igual que nosotros niveles más altos o más bajos para los recién nacidos más inmaduros en función del aminoácido estudiado.

Si comparamos nuestros resultados con los publicados recientemente por Qian Liu y cols. (154) podemos observar también diferencias según el aminoácido estudiado, en RNP también encontramos niveles más bajos de Ornitina, Prolina o Valina a las 72 horas de vida al igual que ellos, sin embargo, si nos fijamos en la Citrulina o Leucina, mientras que en nuestro estudio los RNP más inmaduros presentaban valores más elevados, en el trabajo de Qian Liu eran más bajos. Ello es probablemente debido a que debemos tener presente que nosotros hemos analizado los aas por MS/MS y esta técnica no permite separar isómeros salvo que se realice una separación cromatográfica previa, por lo que en nuestro estudio las concentraciones de leucina son más elevadas al estar sumadas a las de isoleucina.

En nuestro caso al tratarse toda la muestra de recién nacidos pretérmino, no sabemos si sus cifras serían superiores respecto un control de recién nacidos a término si lo hubiese (como ocurre en varios de los estudios mencionados anteriormente), pero lo que sí podemos afirmar es que mayor inmadurez en la edad gestacional no se refleja en valores aumentados de aas, y que según nuestros resultados y lo recogido en la literatura no se puede establecer unas tendencias y valores definidos para cada aa teniendo en cuenta su edad gestacional debido a la gran variabilidad de los resultados expuestos por cada autor.

### 3. Valores alterados de aminoácidos en relación con la inmadurez y días de vida del recién nacido pretérmino.

Del total de 4368 valores de aminoácidos obtenidos, 82 presentaban valores fuera de rango, lo que representa el 1,88% del total de aminoácidos estudiados.

En nuestra población el aminoácido alterado con mayor frecuencia es la arginina a las 72 horas de vida, seguida del cociente leucina/fenilalanina y en mucha menor medida: citrulina, tirosina, metionina, fenilalanina/tirosina, ornitina, alanina y leucina.

El punto en el que se encontraban más valores alterados es en la primera determinación, coincidente con las 72 horas de vida, a expensas de la arginina. Al igual que en otros estudios realizados como el de Clark y cols. (119), la mayor parte de valores alterados se encuentra en los primeros días de vida, comparado con días posteriores, sin embargo una vez pasados estos días, el número de aas fuera de rango disminuía considerablemente, siendo el último punto donde menos valores alterados se encontraban. Que la mayoría de los valores alterados se encuentren en el punto 1 es normal, ya que este momento se relaciona siempre con el punto de mayor inmadurez en la vida de un RNP, y en la mayoría de los casos, con mayor inestabilidad y gravedad, por lo que es lógico pensar que todas estas circunstancias acompañen a alteraciones en el metabolismo que se traduzcan en valores de aas distintos a los de la población sana de recién nacidos a término.

Al no contar con un grupo de recién nacidos a término control, para determinar si el porcentaje de valores alterados en recién nacidos pretérmino es superior al de los recién nacidos a término, lo hemos comparado con una publicación de la Conselleria de Sanidade del año 2015, en la que de 19383 participantes que se estudiaron ese año, se detectaron un 5,22% de muestras positivas o sospechosas para alguna de las pruebas, teniendo en cuenta que los participantes incluían tanto RNT como RNP. Hay que tener presente que en ello van incluidos no solo los aminoácidos sino también las acilcarnitinas y galactosa 1 P, y que entre un 0,2 y un 10% de los recién nacidos pueden presentar elevación transitoria del aminoácido tirosina.

Para nuestra población que sólo incluye recién nacidos pretérmino menores de 34 semanas, se detectaron un total de 48 pacientes con algún valor fuera de rango normal, lo que representa el 68,7% de nuestra muestra, por lo que comparado con lo publicado podemos

decir que en la población de RNP el número de valores de aminoácidos fuera de rango es superior al de la población general.

Respecto a en qué momento se producían más alteraciones en el cribado metabólico, podemos objetivar como la mayoría de ellos se encontraban en la primera determinación a las 72 horas de vida a expensas de la arginina. Era de esperar que la mayoría de los valores fuera de rango se encontrasen en la primera determinación, que refleja la inmadurez enzimática ya comentada, al igual que ya se ha descrito en otros estudios como el de Clark y cols. (119).

Pero si no tenemos en cuenta la arginina en la primera determinación, para nuestra población las cifras fuera de rango se distribuyen de una forma muy homogénea a lo largo del tiempo. Por lo que, salvo para la arginina, los días de vida del paciente no influyen en la aparición de valores fuera de rango en el perfil de aminoácidos.

Los niveles de arginina en sangre dependen sobre todo de los aportes de la dieta, de la síntesis de novo a partir de la glutamina/prolina-citrulina y de la degradación proteica, siendo esta última la principal fuente de alarma (155). La metilación de los residuos de arginina en las proteínas puede favorecer la formación de dimetilarginina, potente inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), este proceso parece aumentar con la sepsis, por lo que es importante tener presente en nuestros prematuros esos niveles de arginina, sobre todo inicialmente.

Otro aminoácido también elevado en nuestro estudio aunque en menor proporción fue la citrulina. Sabemos que la citrulina es un aminoácido no esencial que se sintetiza en la mucosa intestinal a partir de la glutamina. La distribución tisular del metabolismo de la citrulina involucra al intestino delgado, al hígado y a los riñones. En ellos cabe destacar tres reacciones químicas de gran importancia: la transformación intrahepática de amonio en urea, la síntesis de arginina a partir de la glutamina en el intestino y en los riñones y por último, la síntesis de óxido nítrico. Sus posibles variaciones sanguíneas están estrechamente relacionadas con estos procesos metabólicos, de hecho la citrulina plasmática se plantea como un posible biomarcador que permita identificar cual es el momento más adecuado para el inicio de la alimentación enteral en los recién nacidos con factores de riesgo para el desarrollo de enterocolitis necrosante (156).

Para ver de qué manera la inmadurez influía en las alteraciones en los valores de aminoácidos, se analizó el número de pacientes menores de 28 semanas con valores fuera de rango. Si comparamos los valores alterados en menores de 28 semanas y mayores de 28 semanas podemos ver como existían más valores fuera de rango para los prematuros más maduros (mayores de 28 semanas) con un 72% de los pacientes de este grupo, respecto al 60% de pacientes con valores fuera de rango entre los menores de 28 semanas, con lo que en nuestra muestra, no presentaban más alteraciones los pacientes más prematuros, al contrario de lo que ocurre con el trabajo de Clark y cols. (119) en el que el porcentaje de valores alterados en los RNP más inmaduros era superior que al de los RNP más maduros.

Si bien, hay que tener en cuenta que en nuestra población en todos los casos se trata de pacientes prematuros, y al dividirlos en estas dos categorías, no se ha tenido en cuenta el grupo del estudio al que pertenecen (en función del aporte proteico).

### **Valores de aminoácidos y retraso del crecimiento intrauterino:**

Como ya se comentó en la introducción la insuficiencia placentaria provoca una restricción del crecimiento crónica como se evidencia en las alteraciones del flujo Doppler con aumento de resistencias de los vasos umbilicales, derivando el flujo sanguíneo a órganos vitales y preservando el crecimiento del perímetro cefálico. Las recomendaciones nutricionales para los recién nacidos pretérmino con RCIU no difieren sensiblemente de los AEG; los RCIU son más sensibles a un excesivo aporte proteico, es posible que el aclaramiento de aas por parte del hígado se vea en parte comprometido por un menor flujo sanguíneo hepático durante el período fetal en estos RCIU.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio en este punto es coherente con lo descrito en la literatura (67), encontrándose valores de aas superiores en los RNP con datos de RCIU respecto a aquellos RNP sin diagnóstico de RCIU, estos valores más elevados para la mayoría de aas (alanina, citrulina, fenilalanina, metionina, ornitina, prolina, valina y leucina) se encontraban en las primeras 72 horas de vida, ello se debe probablemente al menor aclaramiento por parte del hígado, ya que tras nacimiento y eliminada la causa que condicionaba un menor flujo hepático (por ejemplo una insuficiencia placentaria), los valores de aas determinados con posterioridad (puntos 2, 3, 4 y 5 de nuestro estudio) ya no presentaban diferencias entre los dos grupos.

Hay que destacar que las concentraciones más elevadas de aminoácidos de una manera estadísticamente significativa lo son para la alanina, metionina y prolina. Curiosamente, estos 3 aminoácidos son significativamente más elevados en el grupo de RNP mayores de 28 semanas en alguna de las tres primeras determinaciones, por lo que la inmadurez no parece incrementar sus valores, pero sí el diagnóstico prenatal de RCIU.

Mención especial merece la Prolina, que a las 72 horas es significativamente superior para los RNP con antecedente de RCIU, sin embargo es significativamente inferior para los RNP más inmaduros (menores de 28 semanas). Esto apoya la teoría del papel que juega la prolina en el metabolismo de la glucosa; estudios animales muestran como la Prolina es reguladora de la producción de glucosa hepática (157). Lo que va a favor de que la síntesis de la glucosa hepática está activa en el recién nacido con datos de RCIU, pero inactiva en los RNP.

Si en vez de tener en cuenta el diagnóstico prenatal de RCIU, lo que tomamos de referencia es el peso o la longitud al nacimiento, es decir, si se trata de un recién nacido pretérmino pequeño para la edad gestacional, no encontramos apenas diferencias si los

comparamos con los recién nacidos pretérminos acordes a su edad gestacional, salvo para el valor de tirosina que presenta un valor más bajo.

En el estudio de Mandour y cols. (120) se detectaron valores inferiores de aas para aquellos RNP PEG respecto a los RNP acordes a edad gestacional, en nuestro estudio resulta inferior de forma estadísticamente significativa las cifras de tirosina.

Por el contrario, en el estudio de Qian Liu y cols. (122), la tirosina en los recién nacidos PEG presentaba niveles superiores al compararlos con recién nacidos acordes a la edad gestacional.

El resto de aas de nuestro estudio no presenta diferencias salvo para la alanina, que es estadísticamente superior en los PEG para los dos primeros puntos del estudio.

Por todo ello, en nuestra muestra, el único aminoácido que parece mantenerse afectado de una manera estadísticamente significativa tanto si tomamos el diagnóstico prenatal de RCIU como el de PEG tras nacimiento es la tirosina que se encuentra disminuida en ambos grupos de pacientes (RCIU y PEG).

#### **Relación entre el nivel de aminoácidos y morbilidades del RNP:**

La relación entre patologías asociadas a la prematuridad y los valores de aas todavía está muy poco estudiada, algunos grupos de trabajo han querido asociar estos valores a patologías como es el aumento de riesgo de infecciones con niveles disminuidos de arginina (158), el Síndrome de distrés respiratorio con la fenilalanina (134) o el ductus arterioso persistente con valores elevados de varios aminoácidos .

Un grupo de investigación que ha trabajado mucho sobre este tema es el de Atzori (117) y Fanos (135), los cuales a través del estudio de metabolitos de bajo peso molecular como son los aminoácidos pueden hacer una visión del estado metabólico de una célula, tejido u organismo en relación a variaciones genéticas o estímulos externos. Obteniendo como resultado la detección de metabolitos alterados que permiten conocer: características metabólicas de los pacientes con antecedente de RCIU, o la predicción del ductus arterioso simplemente con una muestra de orina, cambios en los metabolitos en pacientes sépticos y que podrían ser muy útiles para un diagnóstico precoz, o incluso los diferentes patrones metabólicos en adultos con antecedentes de prematuridad extrema.

En nuestro trabajo hemos intentado analizar si había asociación con el Síndrome del distrés respiratorio o la persistencia del ductus arterioso, tal como habían descrito Ryckman (134) y Fanos (135) respectivamente en sus estudios, no encontrándose asociación en nuestra población entre los valores de aas y la aparición de dichas patologías.



Pero podría ser el comienzo de un mayor aprovechamiento de las posibles utilidades del cribado metabólico, no sólo el diagnóstico de Errores Innatos del metabolismo, sino poder predecir ciertas patologías de las que son susceptibles los recién nacidos prematuros o de marcadores pronósticos evolutivos.

Por lo que el estudio de los metabolitos, tanto de aminoácidos como de acilcarnitinas, podría ser una poderosa herramienta en neonatología para monitorizar la maduración del metabolismo tras el nacimiento, la identificación de biomarcadores como predictores del pronóstico y su utilidad para el diagnóstico y monitorización de enfermedades.









# 6

## Conclusiones

---



## 6 CONCLUSIONES

1. El 38% de los recién nacidos pretérmino menores de 1000 g que participaron en nuestro estudio, recibieron un aporte proteico inferior al recomendado como consecuencia de una fortificación estándar. Los prematuros mayores de 1000 g de nuestro estudio alimentados con lactancia materna con fortificación estándar recibieron la cantidad de proteínas recomendada por la ESPGHAN.
2. En el paso de una nutrición enteral parcial (nutrición enteral y aportes parenterales) a nutrición enteral plena fortificada hay un descenso importante en el aporte de proteínas en este punto. Punto crítico que puede tener diversas consecuencias como la pérdida ponderal.
3. El grupo de recién nacidos pretérmino pertenecientes al grupo de alto aporte recibieron menor volumen de líquidos en el punto 4 que los pertenecientes a los grupos de aporte estándar y de lactancia artificial.
4. En nuestros pacientes durante el período de tiempo de intervención que se encontraban hospitalizados, podemos afirmar que la ganancia ponderal es superior con el mayor aporte proteico. Aunque el crecimiento en longitud es mayor en el grupo de alto aporte proteico, sólo aumentan de percentil al alta el 10% de nuestros pacientes pertenecientes a este grupo. El aumento de percentil más notable durante el ingreso para el grupo de alto aporte, es para el perímetro craneal.
5. Los recién nacidos pretérmino con mayor aporte proteico, presentan cifras más elevadas de BUN, habiendo buena correlación entre aporte proteico y cifras de BUN siempre que el paciente se encuentre clínicamente estable. En ningún paciente se alcanzan cifras patológicas, lo mismo que para la creatinina, por lo que en nuestra población, desde el punto de vista renal, es seguro el aporte proteico elevado.
6. Según nuestros resultados podemos concluir que la IGF-1 es un buen marcador del crecimiento y el aporte nutricional para nuestra población, ya que valores más elevados los presentaron aquellos recién nacidos con mayor aporte proteico y que experimentaron mayor ganancia ponderal durante el ingreso.

7. Los pacientes con retinopatía de la prematuridad que precisó tratamiento presentaron niveles de IGF-1 e IGFBP-3 más bajos respecto a los pacientes sin retinopatía o retinopatía leve. Siendo para la IGFBP-3 de una manera estadísticamente significativa.
8. El aporte enteral de proteínas se refleja en los valores de aminoácidos en sangre, de tal manera que, a mayor aporte enteral de proteínas, mayores niveles plasmáticos de aminoácidos.
9. Un alto aporte proteico no implica valores patológicos de aminoácidos, por lo que la detección de alteraciones en el cribado metabólico neonatal no está en relación con la nutrición en nuestros pacientes.
10. Los recién nacidos pretérmino más inmaduros no presentaban valores superiores de aminoácidos respecto a aquellos recién nacidos pretérmino más maduros. Según nuestros resultados y lo recogido en la literatura no se puede establecer unas tendencias y valores definidos para cada aminoácido teniendo en cuenta su edad gestacional debido a la gran variabilidad de los resultados expuestos por cada autor.
11. Para nuestra población de recién nacidos pretérmino, se detectaron un total de 48 pacientes con algún valor fuera de rango normal, lo que representa el 68,7% de nuestra muestra, por lo que comparado con lo publicado podemos decir que en la población de RNP el número de valores de aminoácidos fuera de rango es superior al de la población general.
12. En nuestra población de recién nacidos pretérmino el aminoácido alterado con mayor frecuencia es la arginina a las 72 horas de vida. Salvo para este aminoácido, los días de vida del paciente no influyen en la aparición de valores fuera de rango en el perfil de aminoácidos.
13. El único aminoácido que parece mantenerse afectado de una manera estadísticamente significativa tanto si tomamos el diagnóstico prenatal de RCIU como el de PEG tras nacimiento es la tirosina que se encuentra disminuida en ambos grupos de pacientes.
14. Estudios randomizados más amplios son necesarios para evaluar los potenciales beneficios de un mayor aporte proteico en los recién nacidos pretérmino, tanto en el crecimiento como en el neurodesarrollo.



7

**Retos futuros**

---



## 7 RETOS FUTUROS

1. Realizar fortificación individualizada en todos los recién nacidos pretérmino para evitar caídas de percentil durante el ingreso, optimizando aportes en la transición a nutrición enteral plena fortificada, que como se ha visto es un momento crítico en la nutrición del recién nacido pretérmino.
2. Reflexión sobre si compensa una mayor ganancia ponderal con lactancia materna fortificada por biberón vs lactancia materna al pecho sin fortificar a costa de una menor ganancia ponderal.
3. Valorar la realización de IGF-1 seriadas como marcador del estado nutricional y crecimiento durante la hospitalización de los recién nacidos pretérmino, así como predictor de riesgo de desarrollo de retinopatía de la prematuridad.
4. Estudio de los aminoácidos como biomarcadores en el campo de la neonatología que nos aporten información sobre el diagnóstico, control y pronóstico de comorbilidades ligadas a la prematuridad.







# 8

## Bibliografía

---



## 8 BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics*. 1985;75(5):976-86.
2. Pilling EL, Elder CJ, Gibson AT. Growth patterns in the growth-retarded premature infant. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(3):447-62.
3. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104(2 Pt 1):280-9.
4. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117(4):1253-61.
5. Brown LD, Hendrickson K, Masor ML, Hay WW. High-protein formulas: evidence for use in preterm infants. *Clin Perinatol*. 2014;41(2):383-403.
6. Hay WWJ. Optimizing nutrition of the preterm infant. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Chin J Contemp Pediatr*. 2017;19(1):1-21.
7. Lodygensky GA, Seghier ML, Warfield SK, Tolsa CB, Sizonenko S, Lazeyras F, et al. Intrauterine growth restriction affects the preterm infant's hippocampus. *Pediatr Res*. 2008;63(4):438-43.
8. Isaacs EB, Gadian DG, Sabatini S, Chong WK, Quinn BT, Fischl BR, et al. The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatr Res*. 2008;63(3):308-14.
9. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, McPhee AJ, Ryan P, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics*. 2011;128(4):e899-906.
10. Kashyap S, Schulze KF, Forsyth M, Dell RB, Ramakrishnan R, Heird WC. Growth, nutrient retention, and metabolic response of low-birth-weight infants fed supplemented and unsupplemented preterm human milk. *Am J Clin Nutr*. 1990;52(2):254-62.
11. Ziegler EE. Human milk and human milk fortifiers. *World Rev Nutr Diet*. 2014;110:215-27.

12. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J Pediatr*. 2013;163(6):1592-1595.e1.
13. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics*. 1999;103(6 Pt 1):1150-7.
14. Schanler RJ. Mother's own milk, donor human milk, and preterm formulas in the feeding of extremely premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45 Suppl 3:S175-177.
15. Cacho NT, Parker LA, Neu J. Necrotizing Enterocolitis and Human Milk Feeding: A Systematic Review. *Clin Perinatol*. 2017;44(1):49-67.
16. O'Connor DL, Jacobs J, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M, et al. Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(4):437-46.
17. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005;116(2):400-6.
18. Spiegler J, Preuß M, Gebauer C, Bendiks M, Herting E, Göpel W, et al. Does Breastmilk Influence the Development of Bronchopulmonary Dysplasia? *J Pediatr*. 2016;169:76-80.e4.
19. Palmeira P, Carneiro-Sampaio M. Immunology of breast milk. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. 2016;62(6):584-93.
20. Hylander MA, Strobino DM, Pezzullo JC, Dhanireddy R. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2001;21(6):356-62.
21. Lechner BE, Vohr BR. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Fed Human Milk: A Systematic Review. *Clin Perinatol*. 2017;44(1):69-83.
22. Fox SE, Levitt P, Nelson CA. How the timing and quality of early experiences influence the development of brain architecture. *Child Dev*. 2010;81(1):28-40.
23. Cusick SE, Georgieff MK. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the «First 1000 Days». *J Pediatr*. 2016;175:16-21.
24. Furman L, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor HG, Minich N, Hack M. The effect of neonatal maternal milk feeding on the neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants. *J Dev Behav Pediatr JDBP*. 2004;25(4):247-53.

25. Georgieff MK, Hoffman JS, Pereira GR, Bernbaum J, Hoffman-Williamson M. Effect of neonatal caloric deprivation on head growth and 1-year developmental status in preterm infants. *J Pediatr*. 1985;107(4):581-7.
26. Nutrient needs and feeding of premature infants. Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 1995;152(11):1765-85.
27. Kalhan SC, Edmison JM. Effect of intravenous amino acids on protein kinetics in preterm infants. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(1):69-74.
28. Denne SC. Regulation of proteolysis and optimal protein accretion in extremely premature newborns. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):621S-624S.
29. Denne SC, Poindexter BB. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol*. 2007;31(2):56-60.
30. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli V, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):85-91.
31. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab*. 2011;58 Suppl 1:8-18.
32. Ziegler EE. Protein Needs of Preterm Infants: Why Are They So Difficult to Meet? *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2016;86:121-8.
33. Arslanoglu S, Boquien C-Y, King C, Lamireau D, Tonetto P, Barnett D, et al. Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. *Front Pediatr*. 2019;7:76.
34. Hay WW, Ziegler EE. Growth failure among preterm infants due to insufficient protein is not innocuous and must be prevented. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2016;36(7):500-2.
35. Miller M, Vaidya R, Rastogi D, Bhutada A, Rastogi S. From parenteral to enteral nutrition: a nutrition-based approach for evaluating postnatal growth failure in preterm infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(4):489-97.
36. Tonkin EL, Collins CT, Miller J. Protein Intake and Growth in Preterm Infants: A Systematic Review. *Glob Pediatr Health*. 2014;1:2333794X14554698.
37. Maas C, Mathes M, Bleeker C, Vek J, Bernhard W, Wiechers C, et al. Effect of Increased Enteral Protein Intake on Growth in Human Milk-Fed Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2017;171(1):16-22.

38. Adams-Chapman I. Neurodevelopmental outcome of the late preterm infant. *Clin Perinatol*. 2006;33(4):947-64; abstract xi.
39. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, et al. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics*. 2009;123(1):e101-109.
40. Ramel SE, Demerath EW, Gray HL, Younge N, Boys C, Georgieff MK. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two-year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology*. 2012;102(1):19-24.
41. Stephens BE, Vohr BR. Protein intake and neurodevelopmental outcomes. *Clin Perinatol*. 2014;41(2):323-9.
42. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123(5):1337-43.
43. Biasini A, Neri C, China MC, Monti F, Di Nicola P, Bertino E. Higher protein intake strategies in human milk fortification for preterms infants feeding. Auxological and neurodevelopmental outcome. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26(3 Suppl):43-7.
44. Biasini A, Monti F, Laguardia MC, Stella M, Marvulli L, Neri E. High protein intake in human/maternal milk fortification for  $\leq 1250$  gr infants: intrahospital growth and neurodevelopmental outcome at two years. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2018;88(4):470-6.
45. Cormack BE, Bloomfield FH. Increased protein intake decreases postnatal growth faltering in ELBW babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(5):F399-404.
46. Fenton TR, Premji SS, Al-Wassia H, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD003959.
47. Embleton ND, Cooke RJ. Protein requirements in preterm infants: effect of different levels of protein intake on growth and body composition. *Pediatr Res*. 2005;58(5):855-60.
48. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res*. 2003;53(1):24-32.
49. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz RA, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr*. 2006;148(3):300-5.

50. Kashyap S, Schulze KF, Ramakrishnan R, Dell RB, Heird WC. Evaluation of a mathematical model for predicting the relationship between protein and energy intakes of low-birth-weight infants and the rate and composition of weight gain. *Pediatr Res.* 1994;35(6):704-12.
51. Bhatia J, Rassin DK, Cerreto MC, Bee DE. Effect of protein/energy ratio on growth and behavior of premature infants: preliminary findings. *J Pediatr.* 1991;119(1 Pt 1):103-10.
52. Moro G, Minoli I, Boehm G, Georgi G, Jelinek J, Sawatzki G. Postprandial plasma amino acids in preterm infants: influence of the protein source. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1999;88(8):885-9.
53. Rivera A, Bell EF, Bier DM. Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res.* 1993;33(2):106-11.
54. Van Goudoever JB, Colen T, Wattimena JL, Huijmans JG, Carnielli VP, Sauer PJ. Immediate commencement of amino acid supplementation in preterm infants: effect on serum amino acid concentrations and protein kinetics on the first day of life. *J Pediatr.* 1995;127(3):458-65.
55. van Lingen RA, van Goudoever JB, Luijendijk IH, Wattimena JL, Sauer PJ. Effects of early amino acid administration during total parenteral nutrition on protein metabolism in preterm infants. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1992;82(2):199-203.
56. Ridout E, Melara D, Rottinghaus S, Thureen PJ. Blood urea nitrogen concentration as a marker of amino-acid intolerance in neonates with birthweight less than 1250 g. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2005;25(2):130-3.
57. Hay WW, Thureen P. Protein for preterm infants: how much is needed? How much is enough? How much is too much? *Pediatr Neonatol.* 2010;51(4):198-207.
58. Kashyap S, Forsyth M, Zucker C, Ramakrishnan R, Dell RB, Heird WC. Effects of varying protein and energy intakes on growth and metabolic response in low birth weight infants. *J Pediatr.* 1986;108(6):955-63.
59. Mathes M, Maas C, Bleeker C, Vek J, Bernhard W, Peter A, et al. Effect of increased enteral protein intake on plasma and urinary urea concentrations in preterm infants born at <32 weeks gestation and <1500 g birth weight enrolled in a randomized controlled trial - a secondary analysis. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):154.
60. Kanmaz HG, Mutlu B, Erdeve O, Canpolat FE, Oguz SS, Uras N, et al. Does enteral protein intake affect renal glomerular and tubular functions in very low birth weight infants? *Clin Nephrol.* 2013;80(5):355-60.

61. Radmacher PG, Lewis SL, Adamkin DH. Early amino acids and the metabolic response of ELBW infants (< or = 1000 g) in three time periods. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2009;29(6):433-7.
62. te Braake FWJ, van den Akker CHP, Wattimena DJL, Huijmans JGM, van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr.* 2005;147(4):457-61.
63. Weintraub AS, Blanco V, Barnes M, Green RS. Impact of renal function and protein intake on blood urea nitrogen in preterm infants in the first 3 weeks of life. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2015;35(1):52-6.
64. Clark RH, Olsen IE, Spitzer AR. Assessment of neonatal growth in prematurely born infants. *Clin Perinatol.* 2014;41(2):295-307.
65. De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, Li L, Das A, Bell EF, et al. Outcomes of small for gestational age infants born at <27 weeks' gestation. *J Pediatr.* 2013;163(1):55-60.e1-3.
66. Ong KK. Catch-up growth in small for gestational age babies: good or bad? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007;14(1):30-4.
67. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, Bozzo M, Battaglia FC, Ferrazzi E. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1347-58.
68. Becker PJ, Nieman Carney L, Corkins MR, Monczka J, Smith E, Smith SE, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet.* 2014;114(12):1988-2000.
69. Goldberg DL, Becker PJ, Brigham K, Carlson S, Fleck L, Gollins L, et al. Identifying Malnutrition in Preterm and Neonatal Populations: Recommended Indicators. *J Acad Nutr Diet.* 2 de febrero de 2018;118(9):1571-1582.
70. Rochow N, Fusch G, Mühlinghaus A, Niesytto C, Straube S, Utzig N, et al. A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2012;31(1):124-31.
71. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(5):536-42.
72. Moyer-Mileur LJ. Anthropometric and laboratory assessment of very low birth weight infants: the most helpful measurements and why. *Semin Perinatol.* 2007;31(2):96-103.



73. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. En: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [citado 15 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002971.pub3/abstract>
74. Radmacher PG, Lewis SL, Adamkin DH. Individualizing fortification of human milk using real time human milk analysis. *J Neonatal-Perinat Med*. 2013;6(4):319-23.
75. Schanler R. Human milk. En: Nutrition of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines. In Tsang RC et al eds. 2005.
76. Rochow N, Fusch G, Choi A, Chessell L, Elliott L, McDonald K, et al. Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants. *J Pediatr*. 2013;163(4):1001-7.
77. Polberger S. New approaches to optimizing early diets. Nestle Nutr Workshop Ser Paediatr Programme. 2009;63:195-204; discussion 204-208, 259-68.
78. Radmacher PG, Adamkin DH. Fortification of human milk for preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(1):30-5.
79. Shah SD, Dereddy N, Jones TL, Dhanireddy R, Talati AJ. Early versus Delayed Human Milk Fortification in Very Low Birth Weight Infants-A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2016;174:126-131.e1.
80. O'Connor DL, Kiss A, Tomlinson C, Bando N, Bayliss A, Campbell DM, et al. Nutrient enrichment of human milk with human and bovine milk-based fortifiers for infants born weighing <1250 g: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(1):108-16.
81. Bustos Lozano G. Alimentación enteral del recién nacido pretérmino. Protocolos diagnóstico-terapéutico de neonatología. 2008.
82. Alonso-Díaz C, Utrera-Torres I, de Alba-Romero C, Flores-Antón B, López-Maestro M, Lora-Pablos D, et al. [Feeding practices with human milk in newborns less than 1.500 g or less than 32 weeks]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. 2016;85(1):26-33.
83. Brown JVE, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD000343.
84. Demmelmair H, Koletzko B. Variation of Metabolite and Hormone Contents in Human Milk. *Clin Perinatol*. 2017;44(1):151-64.
85. Michaelsen KF, Skafté L, Badsberg JH, Jørgensen M. Variation in macronutrients in human bank milk: influencing factors and implications for human milk banking. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990;11(2):229-39.

86. Boyce C, Watson M, Lazidis G, Reeve S, Dods K, Simmer K, et al. Preterm human milk composition: a systematic literature review. *Br J Nutr.* 2016;116(06):1033-45.
87. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatr.* 2014;14:216.
88. Arslanoglu S, Bertino E, Coscia A, Tonetto P, Giuliani F, Moro GE. Update of adjustable fortification regimen for preterm infants: a new protocol. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26(3 Suppl):65-7.
89. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2006;26(10):614-21.
90. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2009;29(7):489-92.
91. Rochow N, Fusch G, Zapanta B, Ali A, Barui S, Fusch C. Target fortification of breast milk: how often should milk analysis be done? *Nutrients.* 2015;7(4):2297-310.
92. de Halleux V, Rigo J. Variability in human milk composition: benefit of individualized fortification in very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):529S-35S.
93. McLeod G, Sherriff J, Hartmann PE, Nathan E, Geddes D, Simmer K. Comparing different methods of human breast milk fortification using measured v. assumed macronutrient composition to target reference growth: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2016;115(3):431-9.
94. Reali A, Greco F, Marongiu G, Deidda F, Atzeni S, Campus R, et al. Individualized fortification of breast milk in 41 Extremely Low Birth Weight (ELBW) preterm infants. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2015;451(Pt A):107-10.
95. Macedo I, Pereira-da-Silva L, Cardoso M. The fortification method relying on assumed human milk composition overestimates the actual energy and macronutrient intakes in very preterm infants. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2018;4:22.
96. Ye P, D'Ercole AJ. Insulin-like growth factor actions during development of neural stem cells and progenitors in the central nervous system. *J Neurosci Res.* 2006;83(1):1-6.
97. Hansen-Pupp I, Hellström-Westas L, Cilio CM, Andersson S, Fellman V, Ley D. Inflammation at birth and the insulin-like growth factor system in very preterm infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2007;96(6):830-6.
98. Lineham JD, Smith RM, Dahlenburg GW, King RA, Haslam RR, Stuart MC, et al. Circulating insulin-like growth factor I levels in newborn premature and full-term infants followed longitudinally. *Early Hum Dev.* 1986;13(1):37-46.

99. Kajantie E, Dunkel L, Rutanen E-M, Seppälä M, Koistinen R, Sarnesto A, et al. IGF-I, IGF binding protein (IGFBP)-3, phosphoisoforms of IGFBP-1, and postnatal growth in very low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2171-9.
100. Ohkawa N, Shoji H, Kitamura T, Suganuma H, Yoshikawa N, Suzuki M, et al. IGF-I, leptin and active ghrelin levels in very low birth weight infants during the first 8 weeks of life. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2010;99(1):37-41.
101. Underwood LE, Thissen JP, Lemozy S, Ketelslegers JM, Clemmons DR. Hormonal and nutritional regulation of IGF-I and its binding proteins. *Horm Res.* 1994;42(4-5):145-51.
102. Rajaram S, Carlson SE, Koo WW, Rangachari A, Kelly DP. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein 3 during the first year in term and preterm infants. *Pediatr Res.* 1995;37(5):581-5.
103. Holt RIG. Fetal programming of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol Metab TEM.* 2002;13(9):392-7.
104. Baxter RC, Cowell CT. Diurnal rhythm of growth hormone-independent binding protein for insulin-like growth factors in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(3):432-40.
105. Smith WJ, Underwood LE, Keyes L, Clemmons DR. Use of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein measurements to monitor feeding of premature infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(12):3982-8.
106. Hansen-Pupp I, Löfqvist C, Polberger S, Niklasson A, Fellman V, Hellström A, et al. Influence of insulin-like growth factor I and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2011;69(5 Pt 1):448-53.
107. Serrao F, Papacci P, Costa S, Giannantonio C, Cota F, Vento G, et al. Effect of Early Expressed Human Milk on Insulin-Like Growth Factor 1 and Short-Term Outcomes in Preterm Infants. *PloS One.* 2016;11(12):e0168139.
108. Baumrucker CR, Hadsell DL, Blum JW. Effects of dietary insulin-like growth factor I on growth and insulin-like growth factor receptors in neonatal calf intestine. *J Anim Sci.* 1994;72(2):428-33.
109. Xu RJ, Wang T. Gastrointestinal absorption of insulinlike growth factor-I in neonatal pigs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23(4):430-7.
110. Engström E, Niklasson A, Wikland KA, Ewald U, Hellström A. The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-I among preterm infants. *Pediatr Res.* 2005;57(4):605-10.

111. Hellström A, Engström E, Hård A-L, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003;112(5):1016-20.
112. Vanhaesebrouck S, Daniëls H, Moons L, Vanhole C, Carmeliet P, De Zegher F. Oxygen-induced retinopathy in mice: amplification by neonatal IGF-I deficit and attenuation by IGF-I administration. *Pediatr Res*. 2009;65(3):307-10.
113. Löfqvist C, Engström E, Sigurdsson J, Hård A-L, Niklasson A, Ewald U, et al. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit. *Pediatrics*. 2006;117(6):1930-8.
114. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B, Löfqvist C, van Marter L, et al. Insulin-like growth factor I has multisystem effects on foetal and preterm infant development. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2016;105(6):576-86.
115. Turgeon C, Magera MJ, Allard P, Tortorelli S, Gavrilov D, Oglesbee D, et al. Combined newborn screening for succinylacetone, amino acids, and acylcarnitines in dried blood spots. *Clin Chem*. 2008;54(4):657-64.
116. Sánchez-Pintos P, Pérez-Muñuzuri A, Cocho JA, Fraga JM, Couce ML. Percentiles de carnitina y acilcarnitinas en muestras de cribado neonatal de prematuros de muy bajo peso. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82:285-7.
117. Atzori L, Antonucci R, Barberini L, Locci E, Marincola FC, Scano P, et al. 1H NMR-based metabolomic analysis of urine from preterm and term neonates. *Front Biosci Elite Ed*. 2011;3:1005-12.
118. Zytkevich TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem*. 2001;47(11):1945-55.
119. Clark RH, Kelleher AS, Chace DH, Spitzer AR. Gestational age and age at sampling influence metabolic profiles in premature infants. *Pediatrics*. 2014;134(1):e37-46.
120. Mandour I, El Gayar D, Amin M, Farid TM, Ali AA. Amino acid and acylcarnitine profiles in premature neonates: a pilot study. *Indian J Pediatr*. 2013;80(9):736-44.
121. Ryckman KK, Berberich SL, Shchelochkov OA, Cook DE, Murray JC. Clinical and environmental influences on metabolic biomarkers collected for newborn screening. *Clin Biochem*. 2013;46(1-2):133-8.

122. Liu Q, Wu J, Shen W, Wei R, Jiang J, Liang J, et al. Analysis of amino acids and acyl carnitine profiles in low birth weight, preterm, and small for gestational age neonates. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2017;30(22):2697-704.
123. Jelliffe-Pawłowski LL, Norton ME, Baer RJ, Santos N, Rutherford GW. Gestational dating by metabolic profile at birth: a California cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(4):511.e1-511.e13.
124. Ryckman KK, Berberich SL, Dagle JM. Predicting gestational age using neonatal metabolic markers. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(4):515.e1-515.e13.
125. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR, Pediatrix Amino Acid Study Group. Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2007;120(6):1286-96.
126. Blanco CL, Gong AK, Green BK, Falck A, Schoolfield J, Liechty EA. Early changes in plasma amino acid concentrations during aggressive nutritional therapy in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2011;158(4):543-548.e1.
127. Strømmen K, Haag A, Moltu SJ, Veierød MB, Blakstad EW, Nakstad B, et al. Enhanced nutrient supply to very low birth weight infants is associated with higher blood amino acid concentrations and improved growth. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;18:16-22.
128. Henriksen C, Westerberg AC, Rønnestad A, Nakstad B, Veierød MB, Drevon CA, et al. Growth and nutrient intake among very-low-birth-weight infants fed fortified human milk during hospitalisation. *Br J Nutr.* 2009;102(8):1179-86.
129. Zhang Z, Adelman AS, Rai D, Boettcher J, Lönnerdal B. Amino acid profiles in term and preterm human milk through lactation: a systematic review. *Nutrients.* 2013;5(12):4800-21.
130. Meijer WJ, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, van den Brande JL. Transient hypothyroxinaemia associated with developmental delay in very preterm infants. *Arch Dis Child.* 1992;67(7):944-7.
131. Hollanders JJ, Israëls J, van der Pal SM, Verkerk PH, Rotteveel J, Finken MJJ, et al. No Association Between Transient Hypothyroxinemia of Prematurity and Neurodevelopmental Outcome in Young Adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4648-53.
132. Delahunty C, Falconer S, Hume R, Jackson L, Midgley P, Mirfield M, et al. Levels of neonatal thyroid hormone in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 5 1/2 years: millennium cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4898-908.

133. Badurdeen S, Mulongo M, Berkley JA. Arginine depletion increases susceptibility to serious infections in preterm newborns. *Pediatr Res*. 2015;77(2):290-7.
134. Ryckman KK, Dagle JM, Shchelochkov OA, Ehinger N, Poole SD, Berberich SL, et al. Association of amino acids with common complications of prematurity. *Pediatr Res*. 2013;73(6):700-5.
135. Fanos V, Antonucci R, Barberini L, Noto A, Atzori L. Clinical application of metabolomics in neonatology. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2012;25 Suppl 1:104-9.
136. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):85-91.
137. Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejo A, Copil Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatría*. 2008;68(6):544-51.
138. Burlingame AL, Millington DS, Norwood DL, Russell DH. Mass spectrometry. *Anal Chem*. 1990;62(12):268R-303R.
139. Wauben I, Westerterp K, Gerver WJ, Blanco C. Effect of varying protein intake on energy balance, protein balance and estimated weight gain composition in premature infants. *Eur J Clin Nutr*. 1995;49(1):11-6.
140. Mimouni FB, Lubetzky R, Yochpaz S, Mandel D. Preterm Human Milk Macronutrient and Energy Composition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Perinatol*. 2017;44(1):165-72.
141. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2006;26(10):614-21.
142. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):614S-620S.
143. Abiramalatha T, Thomas N, Gupta V, Viswanathan A, McGuire W. High versus standard volume enteral feeds to promote growth in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD012413.
144. Brumberg HL, Kowalski L, Troxell-Dorgan A, Gettner P, Konstantino M, Poulsen JF, et al. Randomized trial of enteral protein and energy supplementation in infants less than or equal to 1250 g at birth. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2010;30(8):517-21.



145. Reis BB, Hall RT, Schanler RJ, Berseth CL, Chan G, Ernst JA, et al. Enhanced growth of preterm infants fed a new powdered human milk fortifier: A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2000;106(3):581-8.
146. Porcelli P, Schanler R, Greer F, Chan G, Gross S, Mehta N, et al. Growth in human milk-Fed very low birth weight infants receiving a new human milk fortifier. *Ann Nutr Metab*. 2000;44(1):2-10.
147. Miller J, Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Stanford TE, Morris S, et al. Effect of increasing protein content of human milk fortifier on growth in preterm infants born at <31 wk gestation: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(3):648-55.
148. Berseth CL, Van Aerde JE, Gross S, Stolz SI, Harris CL, Hansen JW. Growth, efficacy, and safety of feeding an iron-fortified human milk fortifier. *Pediatrics*. 2004;114(6):e699-706.
149. Moya F, Sisk PM, Walsh KR, Berseth CL. A new liquid human milk fortifier and linear growth in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;130(4):e928-935.
150. Smith WJ, Underwood LE, Keyes L, Clemmons DR. Use of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein measurements to monitor feeding of premature infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):3982-8.
151. Morgan C, Burgess L. High Protein Intake Does Not Prevent Low Plasma Levels of Conditionally Essential Amino Acids in Very Preterm Infants Receiving Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(3):455-62.
152. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group. Report on the guidelines on parenteral nutrition in infants, children and adolescents. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2005;24(6):1105-9.
153. Camelo JS, Martinez FE, Gonçalves AL, Monteiro JP, Jorge SM. Plasma amino acids in pregnancy, placental intervillous space and preterm newborn infants. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol*. 2007;40(7):971-7.
154. Liu Q, Wu J, Shen W, Wei R, Jiang J, Liang J, et al. Analysis of amino acids and acyl carnitine profiles in low birth weight, preterm, and small for gestational age neonates. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2017;30(22):2697-704.
155. Ligthart-Melis GC, van de Poll MCG, Boelens PG, Dejong CHC, Deutz NEP, van Leeuwen PAM. Glutamine is an important precursor for de novo synthesis of arginine in humans. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1282-9.
156. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2008;27(3):328-39.

157. Arrieta-Cruz I, Su Y, Knight CM, Lam TKT, Gutiérrez-Juárez R. Evidence for a role of proline and hypothalamic astrocytes in the regulation of glucose metabolism in rats. *Diabetes*. 2013;62(4):1152-8.
158. Badurdeen S, Mulongo M, Berkley JA. Arginine depletion increases susceptibility to serious infections in preterm newborns. *Pediatr Res*. 2015;77(2):290-7.







# 9

## **Anexos**

---



## ANEXO 1. PATOLOGÍAS DETECTADAS POR EL PROGRAMA PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES ENDOCRINAS Y METABÓLICAS EN PERÍODO NEONATAL

Patologías detectadas por el programa. Períodos 1978-2015 (casos y tasas de incidencia) y 2000-2015 (casos detectados por tándem masas).

CASOS DETECTADOS EN CRIBADO*					
Patoloxías	Anos 1978-2015		Ano 2015	Casos detectados Tándem masas* 2000-2015	Casos detectados Tándem masas* 2015
	CASOS	TAXAS	CASOS	CASOS	CASOS
Hipotiroidismo congénito	273	1/2522	9		
<b>ALTERAÇÕES DOS AMINOÁCIDOS</b>					
Fenilcetonuria (PKU)	57	1/12701		30	
Leucínose (MSUD)	21	1/34473	1	7	1
Homocistinuria (HCV)	1	1/322292		1	
Tirosinemia tipo I (TYR I)	3	1/241313		2	
Tirosinemia sen clasificar	1	1/723940		1	
Tirosinemia (Tipo III)	1	1/723940		1	
Arxininemia (ARG)	1	1/322292		1	
Hiperprolinemia (PRO)	5	1/64458		5	
Hidroxiprolinemia	3	1/107431		3	
Hipermetoninemia	13	1/24792		13	
Cistinuria	475	1/1524	4		
Dibásico aminoaciduria	1	1/723940			
Cistationinemia	1	1/723940			
Alcaptonuria	3	1/241313		2	
Hiperglicinemia non cetósica	3	1/241313		2	
Citrulinemia	1	1/322292		1	
Histidinemia	1	1/322292		1	
Def. Ornitina Transcarbamilasa (OTC)	1	1/322292		1	
<b>ALTERAÇÕES DO METABOLISMO DOS ÁCIDOS ORGÁNICOS</b>					
Acidemias metilmalónicas (MMA)	11	1/65813		5	
Acidemia propiónica (deficiencia de propionil-CoA carboxilasa) (PA)	3	1/107431		3	
Acidemia Isovalérica (IVA)	1	1/322292		1	
Acidemia glutárica tipo I (eficiencia de glutaril-CoA deshidroxenasa) (AGA I)	7	1/46042		7	
Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (MCC)	6	1/53715		6	
Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (HMG)	1	1/322292		1	
Aciduria arxinosuccínica	1	1/322292		1	
Aciduria mevalónica	1	1/322292		1	
<b>ALTERAÇÕES DO METABOLISMO DOS ÁCIDOS GRAXOS</b>					
Deficiencia de acil-CoA deshidroxenasa de cadea curta (SCAD)	8	1/40287		8	
Deficiencia de acil-CoA deshidroxenasa de cadea media (MCAD)	18	1/17905	1	18	1
Deficiencia de hidrofilacio-CoA deshidratado de cadea longa (LCHAD)	2	1/161146			
Deficiencia de hidrofilacio-CoA deshidratado de cadea moi longa (VLCHAD)	1	1/322292	1	1	1
Deficiencia primaria de carnitina (CUD)	1	1/322292		1	
Aciduria piroglutámica (5-oxoprolinuria) (PG A)	1	1/322292		1	

	Anos 1978-2015		Ano 2015	Casos detectados Tándem masas* 2000-2015	Casos detectados Tándem masas* 2015
	CASOS	TAXAS	CASOS	CASOS	CASOS
<b>Patoloxías</b>					
<b>OUTRAS ALTERACIÓNS</b>					
Deficiencia de biotinidasa	8	1/72930			
Galactosemia clásica (Def. Gal-1-P-uridil-transferasa)	11	1/65813		6	
Galactosemia (Def. Galactoquinasa)	8	190493			
Galactosemia (Def. UDP.Gal-epimerasa)	2	1/146326		2	
Diabetes mellitus	3	1/241313			
Glicosuria	2	1/361970			
Acidose láctica conxénita	2	1/161146		2	
Acidemia formiminoglutamica	2	1/161146		2	
<b>SITUACIÓNS BENIGNAS OU TRANSITORIAS</b>					
Hiperfenilalaninemia benigna	89	1/8134	1	59	1
Deficiencia parcial de biotidinas	16	1/36465			



**ANEXO 2. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

NOMBRE:

NHC:

FECHA DE NACIMIENTO:

GEMELARIDAD:

EG:

PESO:

SEXO:

**ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS:**

Patología durante el embarazo (diabetes gestacional, HTA)

Fármacos consumidos.

Tipo de parto.

RCIU (alteración del doppler/PEG):

Corticoides prenatales:

**ANTECEDENTES PERSONALES:**

Ventilación mecánica.

Necesidad de inotrópicos.

**DATOS NUTRICIONALES:**

Nutrición parenteral.

- Días:
- Aporte máximo de proteínas:

Inicio de alimentación enteral:

Días en alcanzar peso al nacimiento:

**GRUPO ASIGNADO:**

- Alto aporte
- Aporte estándar
- Lactancia artificial

**PUNTO 1: 72 HORAS DE VIDA.**

PESO:

LONGITUD:

PERIMETRO CRANEAL:

ANALITICA:

- Bioquímica
- Perfil aminoácidos

**PUNTO 2: APORTE 100 ml/kg.**

DÍAS DE VIDA:

PESO:

LONGITUD:

PERIMETRO CRANEAL:

APORTE NUTRICIONAL:

- Tipo de leche, volumen y fortificantes:
- Gramos de proteínas/kg/día
- Kilocalorías/kg/día

ANALITICA:

- Bioquímica
- Perfil aminoácidos

**PUNTO 3: FORTIFICACIÓN STANDARD COMPLETA.**

DIAS DE VIDA:

PESO:

LONGITUD:

PERIMETRO CRANEAL:

APORTE NUTRICIONAL:

- Tipo de leche, volumen y fortificantes:
- Gramos de proteínas/kg/día
- Kilocalorías/kg/día

ANALITICA:

- Bioquímica
- Perfil aminoácidos

**PUNTO 4: 10-12 DIAS DESPUES DE FORTIFICACION STANDARD COMPLETA/APORTE PROTEICO INCREMENTADO.**

DIAS DE VIDA:

PESO:

LONGITUD:

PERIMETRO CRANEAL:

APORTE NUTRICIONAL:

- Tipo de leche, volumen y fortificantes:
- Gramos de proteínas/kg/día
- Kilocalorías/kg/día

ANALITICA:

- Bioquímica
- Perfil aminoácidos

**PUNTO 5: 37-40 SEMANAS EGC.**

DIAS DE VIDA:

PESO:

LONGITUD:

PERIMETRO CRANEAL:

APORTE NUTRICIONAL:

- Tipo de leche, volumen y fortificantes:
- Gramos de proteínas/kg/día
- Kilocalorías/kg/día

ANALITICA:

- Bioquímica
- Perfil aminoácidos
- IGF-1
- IGFBP-3

**ANEXO 3. PROTOCOLO DE NUTRICIÓN PARENTERAL****HIDRATOS DE CARBONO**

Aportes iniciales a 3-5 mg/kg/min con incrementos de 1 mg/kg/min/día.

**PROTEÍNAS**

Peso (g)	Aporte inicial	Incremento diario	Aporte máximo
<1500	1,3-2 g/kg/día	0,3-0,5 g/kg/día	3,4-4 g/kg/día
>1500	1-1,5 g/kg/día	0,3 g/kg/día	3-3,4 g/kg/día

**LÍPIDOS**

Peso (g)	Aporte inicial	Incremento diario	Aporte máximo
<1500	0,5 g/kg/día	0,25-0,5 g/kg/día	3,5 g/kg/día
>1500	1 g/kg/día	0,5-1 g/kg/día	3 g/kg/día

**ELECTROLITOS**

	Aportes (mEq/kg/día)	Inicio	Presentaciones
Sodio	1-4	24 h	Glicerofosfato sódico ClNa
Potasio	1-3	48 h	Acetato potásico ClK
Cloro	1-6	24-48 h	ClK, ClNa
Magnesio	0,25-0,6	48 h	Sulfato Mg
Calcio	2-4	0 h	Gluconato Ca
Fósforo	2-4	48 h	Glicerofosfato sódico


**VITAMINAS**


Cernevit polivitamínico ®:


<2000 g: 0,8 mL/kg

>2000 g: 1 mL/kg

## ANEXO 4. CONSEJOS PARA EXTRACCIÓN DE LECHE MATERNA


XUNTA DE GALICIA  
CONSELLERÍA DE SANIDADE


SERVIZO GALEGO de SAÚDE  
Xerencia de Xestión Integrada de Vigo



### CONSELLOS PARA A EXTRACCIÓN DE LECHE MATERNO


O leite materno é a mellor alimentación para o bebé prematuro.


Hai evidencias ben fundadas sobre os efectos positivos, tanto nutricionais como protectores da saúde que o leite materno ten para estes bebés.

Dado que nos primeiros días de vida moitos bebés prematuros terán dificultades para lactar directamente do peito (*aínda que si poderán máis adiante*), é necesario a extracción de leite para establecer, aumentar e manter a produción.

**Por iso é importante comezar o máis precozmente posible coa estimulación do peito**

Consellos para a extracción de leite materno. Ed.02. Xaneiro 2017. Neonatoloxía. Servizo de Pediatría.


XUNTA DE GALICIA  
CONSELLERÍA DE SANIDADE


SERVIZO GALEGO de SAÚDE  
Xerencia de Xestión Integrada de Vigo

### Cando iniciar a extracción?


O antes posible, débese iniciar a estimulación nas primeiras 12 horas tras o parto, pero teña en conta que a subida inicial do leite varía dunha muller a outra (nº de fillos, tipo de parto...). Unha vez que se produciu a subida do leite, **canto máis frecuentemente se estimule o peito antes aumentará a produción de leite.**


### Con que frecuencia?

Realice a extracción unhas 8-10 veces ao día. Recoméndase estimular o peito co sacaleites polo menos unha vez na noite, xa que é o momento onde a produción láctea é maior. As extraccións nocturnas e o baleirado completo e frecuente do peito son os mellores estímulos para manter e aumentar a produción de leite.

**Intente descansar, a fatiga pode ralentizar a produción de leite.**

Consellos para a extracción de leite materno. Ed.02. Xaneiro 2017. Neonatoloxía. Servizo de Pediatría.


XUNTA DE GALICIA  
CONSELLERÍA DE SANIDADE


SERVIZO GALEGO de SAÚDE  
Xerencia de Xestión Integrada de Vigo

### Canto leite é suficiente?

Os 3 primeiros días é probable que obteña só unhas gotas de leite de moi boa calidade (*calostro*); a produción irá aumentando e é necesario que extraia o leite ata que baleire totalmente o peito.


Xeralmente os bebés prematuros comezan a súa alimentación con pequenas cantidades nas primeiras 24 horas de vida.


**Non se preocupe se a cantidade que obtén é mínima, sempre vai poder ser aproveitada.**

### Medidas hixiénicas

Moi importante o lavado de mans antes de cada extracción para evitar a contaminación do leite. O peito non necesita ningunha hixiene especial, só ducha diaria.

Consellos para a extracción de leite materno. Ed.02. Xaneiro 2017. Neonatoloxía. Servizo de Pediatría.


XUNTA DE GALICIA  
CONSELLERÍA DE SANIDADE


SERVIZO GALEGO de SAÚDE  
Xerencia de Xestión Integrada de Vigo

### Antes da extracción

- Busque un lugar tranquilo onde se sinta cómoda (poña música, reláxese, teña a man unha foto ou algún obxecto do seu bebé). Se vostede se encontra no hospital, aproveite para extraer leite durante ou despois de realizar o método canguro.
- Prepare o seu sacaleites, seguindo as instrucións do fabricante, o recipiente no que vai almacenar o leite e un pano limpo.
- Realice masaxe do peito durante uns minutos para facilitar a saída do leite. A aplicación de panos mornos sobre o peito tamén favorece o fluxo de leite.

Consellos para a extracción de leite materno. Ed.02. Xaneiro 2017. Neonatoloxía. Servizo de Pediatría.



### Como extraerse o leite?

Pode facelo manualmente ou con sacaleites

**1. Extracción manual:** Ao principio pódelle parecer difícil pero coa práctica pode adquirir unha gran destreza.

**Técnica Marmet:** é a forma máis xeralizada da extracción manual (encóntraa detallada no libro de Consellos para a Lactación Materna que lle entregamos no andar da Maternidade). Só necesita os recipientes nos que vai almacenar o leite que lle serán facilitados polo hospital durante o ingreso do seu fillo.

**2. Extracción con sacaleites:** conséguese unha maior rapidez na extracción de leite, todos os accesorios deben lavarse con auga e xabón despois do seu uso.

A Unidade de Neonatoloxía dispón de varios sacaleites eléctricos para facilitar a extracción de leite no hospital mentres o seu bebé estea ingresado.

Consellos para a extracción de leite materno. Ed.02, Xaneiro 2017  
Neonatóloxía, Servizo de Pediatría.

### **Existen dous tipos:**

**1. Mecánicos:** requiren a colaboración manual da nai, pero son máis baratos e fáciles de transportar, ademais de non precisar ningún tipo de enerxía. Os máis axeitados son os de panca.

**2. Eléctricos:** Son máis rápidos e cómodos, pero adoitan ser máis caros.

**Elixa o modo que lle sexa máis cómodo e máis lle conveña.**

### Técnica

Primeiro masaxee o peito e estimule a mamila.

Coloque a copa do sacaleites sobre a mamila realizando un bo selado.



Consellos para a extracción de leite materno. Ed.02, Xaneiro 2017  
Neonatóloxía, Servizo de Pediatría.

Se utiliza o sacaleites manual realice as primeiras extraccións curtas e rápidas, unha vez que obteña leite serán máis longas.

Se utiliza o sacaleites eléctrico, antes de conectalo, axuste o control para que o nivel de presión sexa baixo, despois pode ir aumentando pouco a pouco.

- Inicie extracción con sacaleites durante 10 minutos en cada peito.
- Ao finalizar a extracción volva a cada peito durante 3-5 minutos.
- Verta o leite extraído nun biberón limpo e estéril; utilice un en cada recolección.
- Etiquéteo cun rotulador permanente co **nome e apelidos do bebé, nº de berce, data e hora de extracción.**
- Prepare o equipo para a seguinte extracción.

Consellos para a extracción de leite materno. Ed.02, Xaneiro 2017  
Neonatóloxía, Servizo de Pediatría.

### Limpeza e esterilización do sacaleites

Lavar o equipo con auga quente e xabón, enxugar e secar sobre unha toalla limpa. Os equipos que se entregan na unidade son desbotables e son aptos para 8 usos. Outros equipos si poden esterilizarse, siga as instrucións do fabricante (existen diferentes sistemas: microondas, químicos...)

### Que debo facer co leite extraído mentres estou no hospital?

Fale co persoal de enfermaría que lle proporcionará información, así como os biberóns estériles e os rotuladores para identificalos.

- Utilice un biberón para cada extracción.
- Etiquéteo cun rotulador permanente co nome e apelidos do bebé, nº de berce, data e hora de extracción.
- Avise ao persoal de enfermaría, que o gardará en neveira.

Consellos para a extracción de leite materno. Ed.02, Xaneiro 2017  
Neonatóloxía, Servizo de Pediatría.

**XUNTA DE GALICIA**  
CONSELLERÍA DE SANIDADE

**SERVIZO GALEGO de SAÚDE** | Xerencia de Xestión Integrada de Vigo

**Que debo facer co leite extraído cando xa estou na casa?**

- Utilice un biberón en cada extracción e gárdealo na neveira.
- En cada biberón intentárase axustar a cantidade de leite que lle indique o pediatra ou a enfermeira de neonatos que variará en función do volume que estea tomando o seu fillo nese momento.
- Etiqueteo cun rotulador permanente co **nome e apelidos do bebé, nº de berce, data e hora de extracción**.
- Transpórteoo ata a Unidade de Neonatoloxía nunha neveira portátil con acumuladores de frío para mantela ben refrixerada.

Polas mañás entregue os biberóns con leite antes das 11 horas. Nese momento recollerá os biberóns limpos para as seguintes extraccións.

Consellos para a extracción de leite materno. Ed.02, Xaneiro 2017  
Neonataloxía, Servizo de Pediatría.

**XUNTA DE GALICIA**  
CONSELLERÍA DE SANIDADE

**SERVIZO GALEGO de SAÚDE** | Xerencia de Xestión Integrada de Vigo

**Como conservo o leite na casa?**

Pode usar recipientes con boca ancha, tamaño axeitado, doados de pechar e limpar, biberóns ou bolsas especiais para este uso.

**Para conxelar o leite**, arrefría antes na neveira y gárdealo en pequenas cantidades (60-120 ml) para poder desconxelar só a que o bebé vaia tomar.

**Etiquete os recipientes coa data de extracción para utilizar primeiro os de data máis antiga.**

Conservación leite materno	Temperatura ambiente (19-22 °C)	Neveira (0 a 4º)	Conxelador hasta -19°C	Conxelador menos de -19 °C
Acabada de extraer	6 - 8 horas	2-3 días	2 semanas (**/**) 3 meses (***)	6 meses
Desconxelada	3 horas (ata a seguinte toma)	24 horas	Non volver a conxelar	Non volver a conxelar

Consellos para a extracción de leite materno. Ed.02, Xaneiro 2017  
Neonataloxía, Servizo de Pediatría.

**XUNTA DE GALICIA**  
CONSELLERÍA DE SANIDADE


**SERVIZO GALEGO de SAÚDE** | Xerencia de Xestión Integrada de Vigo

**Cómo utilizo o leite conxelado?**

O método de desconxelación máis axeitado é **no frigorífico para que o leite non sufra cambios bruscos de temperatura**.

Se é necesaria unha desconxelación rápida pode deixala a temperatura ambiente ou calentar o leite directamente tras sácalo do conxelador “ao baño maría sen lume” (quentar auga nunha ola e introducir nela o recipiente que conteña o leite, pero retirado do lume).

**Non se debe desconxelar quentándoo directamente ao lume ou ao baño maría sobre lume.**



Consellos para a extracción de leite materno. Ed.02, Xaneiro 2017  
Neonataloxía, Servizo de Pediatría.

## ANEXO 5. FÓRMULAS ARTIFICIALES PARA PREMATURO

## NAN ALPREM:

Composición cuantitativa									
		100 kcal	100 g	100 ml al 14,4%		100 kcal	100 g	100 ml al 14,4%	
Valor energético	kcal		507	73	Vitaminas				
	kJ		2123	306	A	mcg	122,5	636	92
Grasas	g	5,1	26,4	3,8	D	mcg	1,7	8,9	1,3
Ác. linoleico	mg	766,9	3980	573	K	mcg	9,6	50	7,2
Ác. $\alpha$ -linolénico	mg	100,6	522	75	C	mg	17,1	89	13
DHA	mg	19,3	100	14	B <sub>1</sub>	mcg	0,1	0,76	0,11
ARA	mg	19,3	100	14	B <sub>2</sub>	mcg	0,3	1,3	0,19
Carbohidratos	g	10,3	53,2	7,7	B <sub>6</sub>	mcg	101	510	73
Lactosa	g	7,3	37	5,3	Niacina	mg NE	1	5,1	0,7
Dextrinomaltsa	g	3,2	16,2	2,4	Ác. fólico	mcg	17	88	13
Proteínas	g	2,7	14,2	2,0	B <sub>12</sub>	mcg	0,3	1,7	0,2
Minerales y oligoelementos					Ác. pantoténico	mg	1	5,1	0,7
Sodio	mg	48,9	254	37	Biotina	mcg	2,9	15	2,2
Cloro	mg	64,4	334	48	E ( $\alpha$ -TE)	mg	2,1	11	1,6
Potasio	mg	102,5	532	77	Colina	mg	17,3	90	13
Calcio	mg	107,5	558	80	Inositol	mg	19,3	100	14
Fósforo	mg	63,6	330	48	Carnitina	mg	1,6	8,1	1,2
Magnesio	mg	11,6	60	8,6	Taurina	mg	7,9	41	5,9
Hierro	mg	1	5,3	0,8	Osmolaridad	mOsm/l		261	
Zinc	mg	1,2	6,1	0,9					
Cobre	mcg	0,1	0,41	0,06					
Yodo	mcg	23,1	120	17					
Selenio	mcg	2,9	15	2,2					

NAN Alprem.

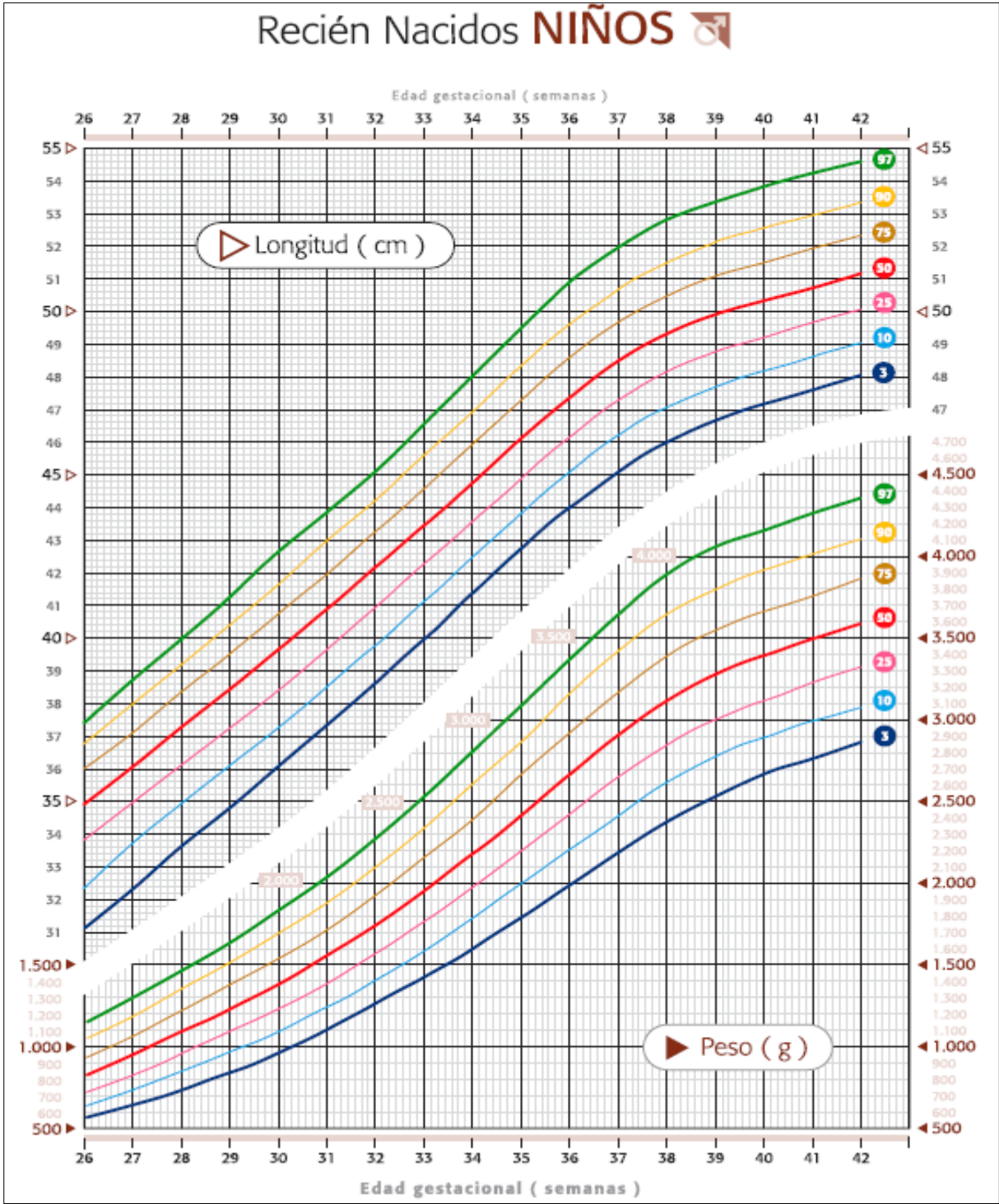
NAN Alprem.

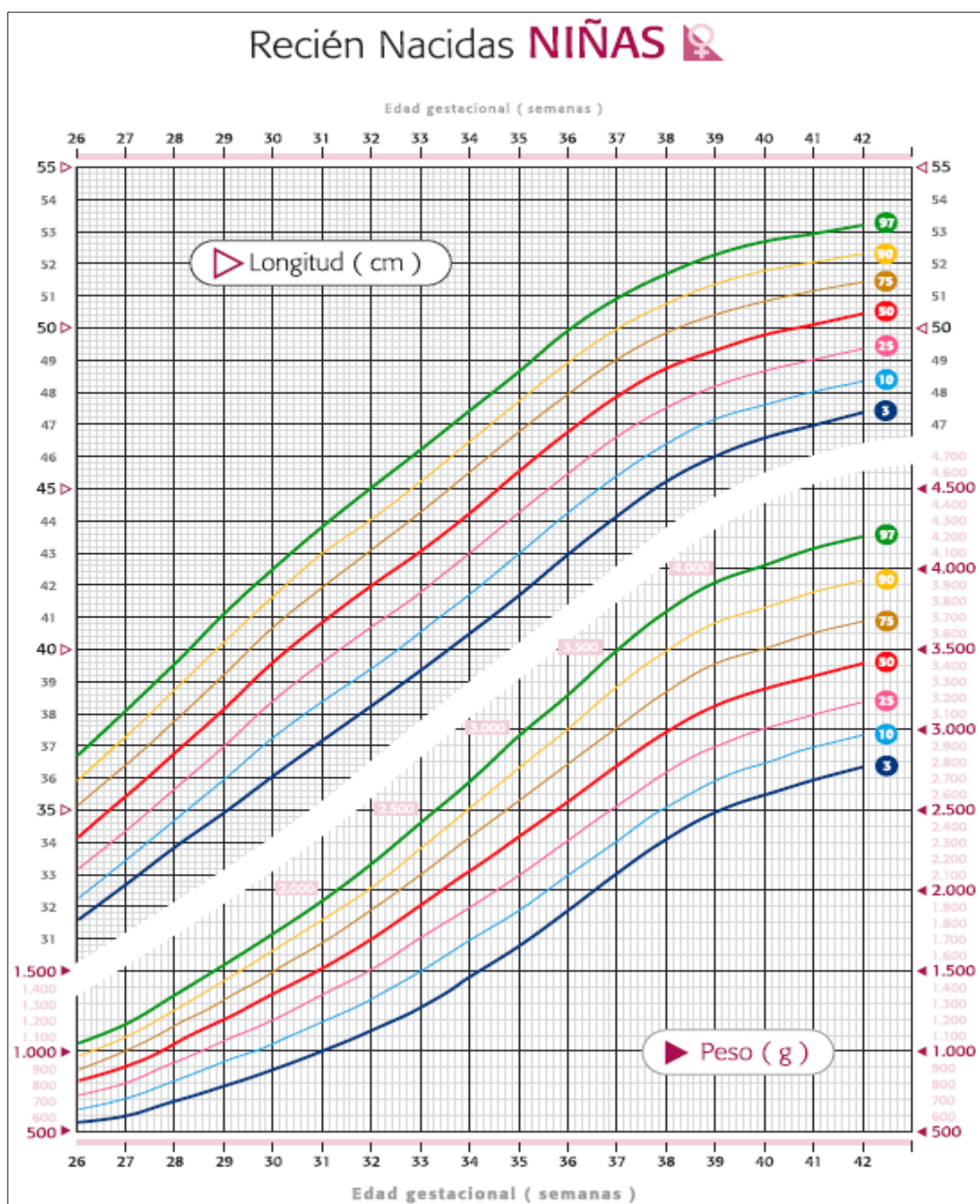
## NAN ALPREM CLINIC 1:

Composición cuantitativa					
		70 ml			70 ml
Valor energético	kcal	56	Vitaminas		
	kJ	235	A	mg ER	259
Grasas	g	2,8	D	mcg	2,6
Ác. linoleico	mg	393	K	mcg	4,5
Ác. $\alpha$ -linolénico	mg	54	C	mg	14,7
DHA	mg	11	B <sub>6</sub>	mcg	0,1
ARA	mg	11	Niacina	mg NE	1,1
Carbohidratos	g	5,7	Ác. fólico	mcg	28
Lactosa	g	2,6	B <sub>12</sub>	mcg	0,1
Dextrinomaltsa	g	3,1	Ác. pantoténico	mg	0,6
Proteínas	g	2,0	Biotina	mcg	2,7
Minerales y oligoelementos			E ( $\alpha$ -TE)	mg	2,5
Sodio	mg	35	Colina	mg	14
Cloruro	mg	53	Inositol	mg	14
Potasio	mg	83	Carnitina	mg	2,2
Calcio	mg	81	Taurina	mg	4,4
Fósforo	mg	54	Osmolaridad	mOsm/l	258
Magnesio	mg	5,8			
Hierro	mg	1,3			
Zinc	mg	0,8			
Cobre	mcg	0,06			
Yodo	mcg	20			
Selenio	mcg	3,4			

NAN Alprem. CLINIC 1

ANEXO 6. GRÁFICAS DE CRECIMIENTO







## ANEXO 7. DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA



**XUNTA DE GALICIA**  
CONSELLERÍA DE SANIDADE  
Secretaría Xeral Técnica

Edificio Administrativo San Lázaro  
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Teléfono: 881546425  
ceic@sergas.es



### DICTAMEN DEL COMITÉ AUTONÓMICO DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia

#### CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 28/05/2015 :

**Título:**Aporte enteral de proteínas en el recién nacido pretérmino.  
Influencia en el perfil de aminoácidos y crecimiento  
**Promotor:** María Suárez Albo  
**Código de Registro:** 2015/196

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, y la Circular nº 07 / 2004, investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

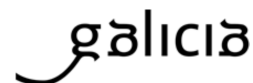
Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario de Vigo	María Suárez Albo

NOTA: Incluir en la hoja de firmas la opción para que autoricen ambos padres la participación del menor (o que en caso de que solo autorice uno, éste confirme que no existe oposición expresa del otro progenitor a la participación del menor).



**XUNTA DE GALICIA**  
CONSELLERÍA DE SANIDADE  
Secretaría Xeral Técnica

Edificio Administrativo San Lázaro  
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Teléfono: 881546425  
ceic@sergas.es



#### Y HACE CONSTAR QUE:

- 1 El CAEIG cumple los requisitos legales vigentes (R.D 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).
- 2 El CAEIG tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
- 3 La composición actual del CAEIG es:

Manuel Portela Romero. (Presidente). Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Irene Zarra Ferro. (Vicepresidenta). Farmacéutica de Atención Especializada.

Paula Mª López Vázquez, (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.

Juan Vázquez Lago (Secretario Suplente). Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Jesús Alberdi Sudupe. Médico especialista en Psiquiatría.

Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.

Xoán X. Casas Rodríguez. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Juana Mª Cruz del Río. Trabajadora Social.

Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.

José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.

José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.

Mª José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería

Pablo Nimo Ríos. Licenciado en Derecho. Miembro externo

Pilar Gayoso Diz. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria

Salvador Pita Fernández. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.

Susana María Romero Yuste. Médico Especialista en Reumatología.

Mª Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica.

En Santiago de Compostela, a 01 de junio de 2015

## ANEXO 8. HOJA DE INFORMACIÓN AL/LA PARTICIPANTE

### TÍTULO DEL ESTUDIO: APOORTE ENTERAL DE PROTEÍNAS EN EL RECIÉN NACIDO PRTERMINO. INFLUENCIA EN EL PERFIL DE AMINOÁCIDOS Y CRECIMIENTO

INVESTIGADOR María Suárez Albo

CENTRO: Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Se así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir si participa o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Ud. puede decidir no participar o, se acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que Ud. tiene derecho.

#### ¿Cuál es el propósito del estudio?

La alimentación del recién nacido prematuro es un aspecto muy importante para su crecimiento y futuro desarrollo, un punto importante es el aporte de proteínas, establecer si un mayor o menor aporte de las mismas influye en su crecimiento o en datos analíticos. A su vez, los aminoácidos en sangre, no tienen unos valores definidos para esta población de pacientes prematuros, cómo influye su prematuridad, días de vida o su alimentación. Es importante establecer unos valores de referencia para estos niños con características especiales.

#### ¿Por qué le ofrecen participar a mi hijo?

Se estudiarán pacientes prematuros menores de 34 semanas sin otras patologías asociadas.

#### ¿En que consiste su participación?

A los pacientes incluidos en este estudio se les aportará la cantidad de proteínas diaria recomendada para este grupo de edad, y se les hará mediciones (peso, longitud y perímetro craneal) y determinaciones analíticas (5 a lo largo de la participación en el estudio).

La participación de su hijo será hasta que alcance la edad gestacional corregida de 37-40 semanas (esto significa el tiempo de hospitalización aproximadamente).

#### ¿Qué molestias o inconvenientes tiene su participación?

No habrá inconvenientes en la participación del estudio, las analíticas realizadas se harán coincidir con las analíticas de rutina necesarias para el tratamiento y seguimiento hospitalario del paciente.



### ¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que Ud. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre la alimentación y niveles de aminoácidos en el prematuro. Esta información podrá ser de utilidad en un futuro para otras personas.

### ¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Se Ud. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

### ¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

### ¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento, Ud. podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos, solicitando ante el investigador)

Solamente el equipo investigador, y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

Sus datos serán recogidos y conservados hasta terminar el estudio de modo:

- **Codificados**, que quiere decir que poseen un código con el que el equipo investigador podrá conocer a quien pertenece.

El responsable de la custodia de los datos *es el investigador principal del estudio*. Al terminar el estudio los datos serán anonimizados

### ¿Existen intereses económicos en este estudio?

El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio.

Ud. no será retribuido por participar. Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes. En este caso, Ud. no participará de los beneficios económicos originados.

### ¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?

Ud. puede contactar con María Suárez Albo en el teléfono 986816000 (ext 216291)

**Muchas Gracias por su colaboración**

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA REPRESENTANTE LEGAL PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN**

TÍTULO del estudio:\_\_\_\_\_

Yo, \_\_\_\_\_, representante legal de  
\_\_\_\_\_

- Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con: ..... y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendo que su participación es voluntaria, y que pueden retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para que participe en este estudio.

Fdo.: El/la representante legal,

Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre e apellidos:

Nombre e apellidos:

Fecha:

Fecha:





